

# **Säurekatalysierte Tandem-Aldol- *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reaktionen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie

eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Chemikerin Andrea Seifert

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. Dr. h.c. Christoph Marksches

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I

Prof. Dr. Andreas Herrmann

Gutachter 1: Prof. Dr. Rainer Mahrwald

Gutachter 2: Prof. Dr. Jürgen Liebscher

Tag der mündl. Prüfung: 12.11.2010



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 2007 bis Juli 2010 am Institut für Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin im Bereich Organische und Bioorganische Chemie unter der Anleitung von Prof. Dr. Rainer Mahrwald angefertigt.





Ich versichere, dass ich die vorgelegte Dissertation am Institut für Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin selbständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Berlin, den 26.07.2010

Andrea Seifert



# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. Mahrwald, dessen intensive Betreuung und Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ich danke ihm darüberhinaus für die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen, sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit sowie für seine Anregungen und die Bereitschaft zur Diskussion der Ergebnisse und Probleme.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei allen ehemaligen und derzeitigen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Mahrwald für die schöne Arbeitsatmosphäre und Zusammenarbeit. Namentlich erwähnt seien besonders Kerstin Rohr, Matthias Pfaffe und Ulf Scheffler, die mich die ganze Zeit begleitet haben und mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern mich stets aufbauten und für die erforderliche Abwechslung sorgten.

Desweiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen und administrativen Abteilungen der Humboldt-Universität zu Berlin für die Anfertigung von Röntgenstrukturanalysen, die Aufnahme von NMR-Spektren und Massenspektren sowie der Organisation des Laboralltages bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, ohne deren Unterstützung ein Studium und eine Doktorarbeit nicht möglich gewesen wären. Ich danke ihnen für ihre unermüdliche Unterstützung, Liebe und Motivation.



# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	7
Inhaltsverzeichnis .....	i
1 Einleitung .....	1
1.1 Stereoselektivität der Aldolreaktion .....	6
1.1.1 Einfache Stereoselektivität .....	6
1.1.2 Diastereofaciale Selektivität .....	8
1.1.3 Doppelte Stereodifferenzierung .....	9
2 Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand .....	11
2.1 Meerwein-Ponndorf-Verley-Reaktionen .....	11
2.1.1 Mechanismus der MPV-Reaktion und mögliche Nebenreaktionen .....	12
2.1.2 Metallalkoxid-Katalysatoren .....	14
2.1.3 MPV-Reaktionen in der enantioselektiven Synthese .....	16
2.2 Tishchenko-Reaktion .....	19
2.3 Aldol-Tishchenko-Reaktion .....	20
2.4 Tandem-Aldol-Meerwein-Ponndorf-Verley-Reaktion .....	22
3 Aufgabenstellung .....	29
4 Ergebnisse und Diskussion .....	31
4.1 Tandem-Aldol-Meerwein-Ponndorf-Verley-Reaktion .....	31
4.2 Enantioselektive Tandem-Aldol-MPV-Reaktion .....	35
4.2.1 Optimierung der Komponenten und Reaktions- bedingungen .....	39
4.2.2 Zusammenfassung der optimierten Reaktions- bedingungen .....	67
4.2.3 Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen – Homo-Tandem-Aldol-MPV-Reaktion .....	68
4.2.4 Cross-Tandem-Aldol-MPV-Reaktion .....	70
4.2.5 Mechanistische Betrachtung .....	73
4.2.6 Bestimmung der relativen Konfiguration .....	75
4.2.7 Bestimmung der absoluten Konfiguration .....	79
4.3 Etherspaltung .....	83
4.4 Intramolekulare Tandem-Aldol-MPV-Reaktion .....	86

5	Thiochromane .....	91
5.1	Einleitung .....	91
5.2	Synthese .....	92
5.3	Stereoselektive Synthese hochsubstituierter Thiochromane.....	98
5.4	Optimierung der Reaktionsbedingungen.....	100
5.4.1	Zusammenfassung der optimierten Reaktions- bedingungen.....	105
5.5	Aldol-/Cyclisierungsreaktion – Synthese ungekreuzter Thiochromane .....	105
5.6	Cross-Aldol-/Cyclisierungsreaktion - Synthese gekreuzter Thiochromane .....	107
5.7	Zusammenfassung.....	110
6	Zusammenfassung.....	111
7	Experimenteller Teil.....	115
7.1	Allgemeines .....	115
7.1.1	Arbeitsweise, Lösungsmittel, Chemikalien .....	115
7.1.2	Physikalische Messmethoden .....	115
7.1.3	Chromatographische Methoden .....	117
7.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) .....	117
7.2.1	Darstellung der Menthyl-TMS-Ether (AAV 1) [66].....	117
7.2.2	Darstellung der 1,3-Diolether <b>54-58, 79-82, 135-138,</b> <b>143-144</b> (AAV 2).....	118
7.2.3	Darstellung chiraler 1,3-Diol-methylether (AAV 3a, AAV 3b).....	118
7.2.4	Darstellung der Mosherester (AAV 4).....	120
7.2.5	Etherspaltung – 1.3-Diole <b>125, 127-130</b> (AAV 5) .....	120
7.2.6	Darstellung der Dialdehyde <b>134, 139-142</b> (AAV 6a-c, 7a-b).....	121
7.2.7	Darstellung cyclischer 1,3-Diolether <b>135-138, 143-144</b> (AAV 8).....	123
7.2.8	Darstellung der Trioxane <b>87-89</b> (AAV 9) [64].....	123
7.2.9	Darstellung der S,S-Acetale <b>174a-c</b> (AAV 10) [116].....	123
7.2.10	Darstellung der 1-Alkenylsulfide <b>182a-b</b> (AAV 11) [117] .....	124
7.2.11	Darstellung der Thiochromane (AAV 12a, AAV12b).....	124
7.3	Darstellung der Menthyl-Silyl-Ether <b>65, 103-105</b> nach AAV 1 [66].....	137

7.3.1	((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)- trimethylsilan ( <b>65</b> ) (AAV 1) [66] .....	137
7.3.2	<i>tert</i> -Butyl((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)- dimethylsilan ( <b>103</b> ) [119] .....	137
7.3.3	<i>tert</i> -Butyl((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)- diphenylsilan ( <b>104</b> ) [119] .....	138
7.3.4	2-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)- 1,1,1,3,3,3-hexamethyl-2-(trimethylsilyl)trisilan ( <b>105</b> ) [119].....	139
7.4	Darstellung der Menthyl-Derivate <b>106-111</b> .....	139
7.4.1	((((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)- methantriyl)-tribenzol ( <b>106</b> ) [120] .....	139
7.4.2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexylacetat ( <b>107</b> ) [121].....	140
7.4.3	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1-Isopropyl-2-(methoxymethoxy)-4-methyl- cyclo-hexan ( <b>108</b> ) [122].....	141
7.4.4	((((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)- methyl)-benzol ( <b>109</b> ) [122] .....	141
7.4.5	2-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)- tetrahydro-2H-pyran ( <b>110</b> ) [123].....	142
7.4.6	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-Isopropyl-4-methyl- cyclo-hexan ( <b>111</b> ) [123].....	143
7.5	Darstellung racemischer 1,3-Diolether nach AAV 2.....	143
7.5.1	<i>rac</i> -1-Isopropoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol ( <b>54a</b> ).....	143
7.5.2	<i>rac</i> -1-Cyclopentoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol ( <b>54b</b> ) ....	144
7.5.3	<i>rac</i> -(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-Isopropoxymethyl-2,6-dimethyl- heptan-4-ol ( <i>anti</i> - <b>58a</b> ).....	145
7.5.4	<i>rac</i> -(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-(Cyclopentyloxymethyl)-2,6-dimethyl- heptan-4-ol ( <i>anti</i> - <b>58b</b> ) .....	146
7.5.5	1D-Cyclohexanol ( <b>74</b> ) [124] .....	146
7.5.6	deutერიertes-1-(Cyclohexyloxy)-2,2,4-trimethyl- pentan-3-ol ( <b>75</b> ) .....	147
7.5.7	1-(Cyclohexyloxy)-2,2,4-trimethylpentan-3-ol ( <b>78</b> ) .....	147
7.6	Darstellung chiraler Homo-Aldol-Kupplungs-MPV-1,3-Diolether nach AAV 2.....	148
7.6.1	(3 <i>S</i> )-1[(2 <i>S</i> ) <i>sec</i> -Butoxy]-2,2,4-trimethylpentan-3-ol ( <i>S</i> - <b>79</b> )	148
7.6.2	(3 <i>S</i> )-1-[( <i>-</i> )-Menthylxy]-2,2,4-trimethylpentan-3-ol ( <i>S</i> - <b>81</b> )	149

7.7 Darstellung chiraler Homo-Aldol-Kupplungs-MPV-1,3-Diolether nach AAV 3a .....	150
7.7.1 (S)-1-Methoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol ( <i>S</i> - <b>67</b> ) .....	150
7.7.2 (R)-1-Methoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol ( <i>R</i> - <b>67</b> ) .....	152
7.7.3 (S)-Cyclohexyl-(1-methoxymethyl-cyclohexyl)- methanol ( <i>S</i> - <b>68</b> ) .....	153
7.7.4 (R)-Cyclohexyl-(1-methoxymethyl-cyclohexyl)- methanol ( <i>R</i> - <b>68</b> ) .....	154
7.7.5 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2-Benzyl-1-methoxy-5-phenyl-pentan-3-ol (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> - <b>69</b> ) .....	155
7.7.6 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-Benzyl-1-methoxy-5-phenyl-pentan-3-ol (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> - <b>69</b> ) .....	157
7.7.7 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-3-Methoxymethyl-3,5-dimethyl-heptan-4-ol (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> - <b>70</b> ) .....	158
7.7.8 (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-3-Methoxymethyl-3,5-dimethyl-heptan-4-ol (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> - <b>70</b> ) .....	159
7.7.9 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Methoxymethyl-2,6-dimethyl-heptan-4-ol (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> - <b>71</b> ) .....	160
7.7.10 (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-Methoxymethyl-2,6-dimethyl-heptan-4-ol (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> - <b>71</b> ) .....	161
7.8 Darstellung chiraler Cross-Aldol-Kupplung-MPV-1,3-Diolether nach AAV 3b .....	162
7.8.1 (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-(Methoxymethyl)-2,5-dimethylheptan-4-ol (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> - <b>117</b> ) .....	162
7.8.2 (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-5-(Methoxymethyl)-2,5-dimethylheptan-4-ol (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> - <b>117</b> ) .....	164
7.8.3 (3 <i>S</i> )-1-Methoxy-2,2,5-trimethylhexan-3-ol ( <i>S</i> - <b>118</b> ) .....	165
7.8.4 (3 <i>R</i> )-1-Methoxy-2,2,5-trimethylhexan-3-ol ( <i>R</i> - <b>118</b> ) .....	166
7.8.5 (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-(Methoxymethyl)-2,4-dimethylhexan-3-ol (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> - <b>119</b> ) .....	167
7.8.6 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-1-(Methoxymethyl)-2,4-dimethylhexan-3-ol (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> - <b>119</b> ) .....	169
7.8.7 (1 <i>S</i> )-1-Cyclohexyl-3-methoxy-2,2-dimethyl- propan-1-ol ( <i>S</i> - <b>120</b> ) .....	170
7.8.8 (1 <i>R</i> )-1-Cyclohexyl-3-methoxy-2,2-dimethylpropan-1-ol ( <i>R</i> - <b>120</b> ) .....	171
7.8.9 (1 <i>S</i> )-3-Methoxy-2,2-dimethyl-1-phenylpropan-1-ol ( <i>S</i> - <b>122</b> )	171



7.8.10	(1 <i>R</i> )-3-Methoxy-2,2-dimethyl-1-phenylpropan-1-ol ( <i>R</i> - <b>122</b> )	172
7.8.11	(1 <i>S</i> )-(1-(Methoxymethyl)cyclohexyl)(phenyl)methanol ( <i>S</i> - <b>123</b> )	173
7.8.12	(1 <i>R</i> )-(1-(Methoxymethyl)cyclohexyl)(phenyl)methanol ( <i>R</i> - <b>123</b> )	174
7.8.13	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(Methoxymethyl)-2-methyl-1-phenylbutan-1-ol (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> - <b>124</b> )	175
7.8.14	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-(Methoxymethyl)-2-methyl-1-phenylbutan-1-ol (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> - <b>124</b> )	176
7.9	Darstellung der 1,3-Diole nach AAV 5	177
7.9.1	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2-Isopropyl-5-methylhexan-1,3-diol (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> - <b>125</b> )	177
7.9.2	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2-Benzyl-5-phenylpentan-1,3-diol (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> - <b>127</b> )	178
7.9.3	(3 <i>S</i> )-2,2,4-Trimethylpentan-1,3-diol (3 <i>S</i> - <b>128</b> )	179
7.9.4	( <i>S</i> )-Cyclohexyl(1-(hydroxymethyl)cyclohexyl)-methanol ( <i>S</i> - <b>129</b> )	179
7.9.5	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2-Ethyl-2,4-dimethylhexan-1,3-diol (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> - <b>130</b> )	180
7.10	Darstellung von Dialdehyden nach AAV 6a-c, 7a-b	181
7.10.1	2-Methyladipaldehyd ( <b>134</b> )	181
7.10.2	Adipaldehyd ( <b>139</b> ) [125]	181
7.10.3	Heptandial ( <b>140</b> )	182
7.10.4	(2 <i>S</i> , 5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylhexandial (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> - <b>141</b> )	182
7.10.5	( <i>R</i> )-3-Methylhexandial ( <i>R</i> - <b>142</b> )	183
7.11	Darstellung cyclischer 1,3-Diolether nach AAV 8	183
7.11.1	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(Isopropoxymethyl)-2-methylcyclopentanol (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> - <b>135</b> )	183
7.11.2	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(Cyclopentyloxymethyl)-2-methylcyclopentanol (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> - <b>136</b> )	184
7.11.3	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(Isopropoxymethyl)cyclopentanol (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> - <b>137</b> )	184
7.11.4	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(Cyclopentyloxymethyl)cyclohexanol (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> - <b>138</b> )	185
7.11.5	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-2-(Cyclopentyloxymethyl)-2-isopropyl-5-methylcyclopentanol (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> - <b>143a</b> )	186
7.11.6	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-(Cyclopentyloxymethyl)-3-methylcyclopentanol (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> - <b>144a</b> )	186
7.12	Darstellung der Trioxane nach AAV 9	187

7.12.1 2,4,6-Triisopropyl-[1,3,5]trioxan ( <b>87</b> ) [64].....	187
7.12.2 Tricyclohexyl-[1,3,5]trioxan ( <b>88</b> ) [64].....	187
7.12.3 Triphenethyl-[1,3,5]trioxan ( <b>89</b> ) [64].....	188
7.13 Darstellung der S,S-Acetale nach AAV 10 .....	188
7.13.1 (2-Methylpropan-1,1-diyl)bis(phenylsulfan) ( <b>174a</b> ) [116] .	188
7.13.2 (Cyclohexylmethylen)bis(phenylsulfan) ( <b>174b</b> ) [116].....	189
7.13.3 (3-Phenylpropan-1,1-diyl)bis(phenylsulfan) ( <b>174c</b> ) [116].	189
7.14 Darstellung der 1-Alkenylsulfide nach AAV 11 .....	189
7.14.1 (2-Methylprop-1-enyl)(phenyl)sulfan ( <b>182a</b> ) [117] .....	189
7.14.2 (Cyclohexylidenmethyl)(phenyl)sulfan ( <b>182b</b> ) [117].....	190
7.15 Darstellung der Thiochromane nach AAV 12a, 12b.....	190
7.15.1 <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-Isopropyl-3,3-dimethyl-4-(phenylthio)- thiochroman (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> - <b>169</b> ) .....	190
7.15.2 <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-Cyclohexyl-4-(phenylthio)spiro[cyclohexan- 1,3`-thio-chroman](2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> - <b>175</b> ) .....	191
7.15.3 <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-Benzyl-2-phenethyl-4-(phenylthio)- thiochroman (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> - <b>176</b> ) .....	192
7.15.4 <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-Methyl-4-(phenylthio)thiochroman (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> <b>177</b> ) .....	192
7.15.5 <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-Cyclohexyl-3,3-dimethyl-4-(phenylthio)- thiochroman (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> - <b>178</b> ) .....	193
7.15.6 <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3,3-Dimethyl-2-phenethyl-4-(phenylthio)- thiochroman (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> - <b>179</b> ) .....	194
7.15.7 <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3,3-Dimethyl-2-phenyl-4-(phenylthio)- thiochroman (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> - <b>180</b> ) .....	194
7.15.8 <i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-Ethyl-3-methyl-2-phenyl-4-(phenylthio)- thiochroman (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> - <b>181</b> ) .....	195
8 Spektrenanhang .....	197
Abkürzungsverzeichnis.....	283
Literaturverzeichnis .....	287

# 1 Einleitung

Der Begriff der Synthese als ein Verfahren, mit dem aus Elementen eine Verbindung oder aus einfach gebauten Verbindungen lediglich ein kompliziert aufgebauter neuer Stoff hergestellt wird, gilt heutzutage als sehr vereinfacht. Zu den Anforderungen, die an moderne innovative organische Synthesen gestellt werden, gehören: Sicherheit, Umweltverträglichkeit, ein geringer Energie- und Kostenverbrauch, hohe Effizienz und einfache Ausgangsverbindungen [1]. In diesen Kontext passt der von *Hendrickson* geprägte Begriff der „idealen Synthese“ [2, 3]. Diese verläuft nur über Gerüstaufbau- oder Verknüpfungsreaktionen aus einfacheren Ausgangsverbindungen ohne Verwendung von Schutzgruppen oder Umwandlung von Funktionalitäten. Der ökonomische Ansatz in einer Syntheseplanung wird am besten durch das Prinzip der „Atomökonomie“, das von *Trost* etabliert wurde, beschrieben [4, 5]. Nach seinem Konzept müssen in einer vollständig atomökonomischen Reaktion die Atome der Ausgangsmaterialien in das Reaktionsprodukt eingebaut werden. *Corey* erweiterte den Begriff der „idealen Synthese“ und der „Atomökonomie“, indem er die Generierung eines stereogenen Zentrums während des gerüstaufbauenden Schritts mit einbezog [6]. Die Stereoselektivität beim Aufbau eines Kohlenstoffgerüsts ist enorm wichtig für die Effizienz einer Reaktion. Dabei sind Chemo-, Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität Eigenschaften einer Reaktion, die besonders in der Totalsynthese von Naturstoffen, einem der anspruchsvollsten Gebiete der organischen Synthese, wichtig sind. Beispiele aus der Vergangenheit zeigen, dass besonders die asymmetrische Synthese bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte unentbehrlich ist. Den effektivsten Zugang zu enantiomerenangereicherten Verbindungen bietet die asymmetrische Katalyse, bei der meist substöchiometrische Mengen eines chiralen Katalysators eingesetzt werden. Weitere Möglichkeiten sind die Racematspaltung, die „Chiral-Pool“-Synthese ausgehend von natürlichen chiralen Verbindungen und mikrobielle enzymatische Reaktionen. Ein Beispiel für eine hocheffiziente stereoselektive C-C-Bindungsknüpfungsreaktion, die dem Prinzip der „idealen Synthese“ und der „Atomökonomie“ entsprechen kann und die Möglichkeit der asymmetrischen

## Einleitung

Reaktionsführung bietet, ist die Aldol-Reaktion. Dabei kann die „klassische“ Aldolreaktion als eine Reaktion zwischen einem Enolat und einer Carbonylverbindung angesehen werden. Die direkte Aldolreaktion verläuft dagegen über eine *in situ*-Bildung des Enolats und umgeht damit den Schritt einer vorherigen Enolatbildung und Isolierung. Die umfangreichen Arbeiten zur Aldolreaktion in den letzten Jahren zeigen, dass die Reaktanden nahezu beliebig variiert werden können, wodurch eine hohe strukturelle Vielfalt in den entsprechenden Aldoladdukten erzielt werden kann. Durch Kombination geeigneter Reaktionspartner ist die diastereo- und enantioselektive Generierung von zwei benachbarten Chiralitätszentren möglich. Dabei werden zwei Arten von Diastereoselektivität unterschieden - die einfache Diastereoselektivität und die diastereofaciale Selektivität - die beide ausführlicher in den Kapiteln 2.1.1 und 2.1.2 beschrieben werden.

Die Aldolreaktion ist eine hocheffiziente Methode für den Aufbau von  $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindungen, die zusammen mit  $\beta$ -Alkoxyketonen und 1,3-Diolethern wichtige Bausteine für die Synthese von polyoxygenierten Untereinheiten in Naturstoffen darstellen [7]. Abbildung 1 zeigt einen 1,3-Diolether als Struktureinheit in Cyclosporin A **1**. Cyclosporin A ist ein komplexes, hochfunktionalisiertes zyklisches Peptid, das sehr aufwendig aus den norwegischen Schlauchpilzen *Tolypocladium inflatum* und *Cylindrocarpon lucidum* gewonnen wird [8]. Cyclosporin A unterdrückt die Immunabwehr, indem es das Enzym Calcineurin hemmt, und stellt damit einen wichtigen Wirkstoff zur Vermeidung der Abstoßung von Organen nach Transplantationen dar. Weiterhin hat es antiparasitäre, fungizide und entzündungshemmende Eigenschaften, die bei der Therapie von Morbus Crohn und therapieresistenten Formen der Dermatitis positiv wirken. Erst in neuerer Zeit wurde die Wirksamkeit gegen Malaria und HIV entdeckt [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

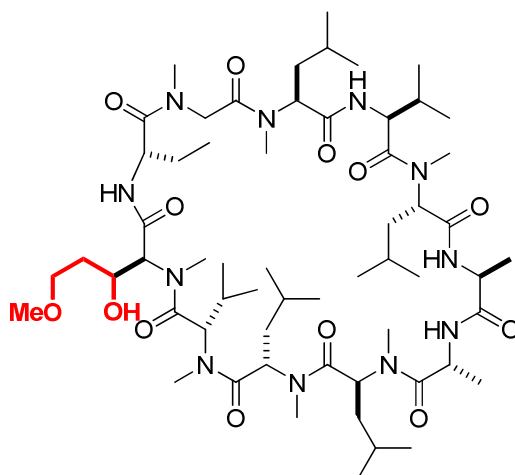
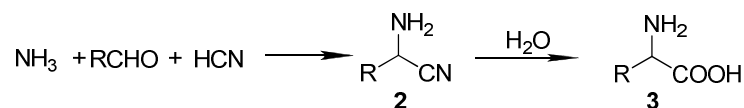


Abbildung 1: Struktureinheit eines 1,3-Diolethers in Cyclosporin A 1

Da man für die Isolierung von Cyclosporin A unpraktikabel große Mengen norwegischer Schlauchpilze benötigt, wurden intensive Anstrengungen unternommen, um die Effizienz der Gewinnung, die Zugänglichkeit sowie die Ausbeuten zu verbessern. Erst 14 Jahre nach der Entdeckung konnte *Wenger* die erste Totalsynthese publizieren [16]. Am Beispiel von Cyclosporin A mit seiner hohen Anzahl an Stereozentren wird deutlich, welche hohen Anforderungen an eine effiziente Reaktion, besonders bezüglich der Selektivitäten, für den Aufbau komplexer Strukturen in der organischen Synthese und insbesondere in der Naturstoffsynthese sind.

Neben der Atomökonomie und der hohen Selektivität, die eine gute Synthese ausmachen, gewinnt ein weiterer Ansatz immer mehr an Bedeutung. Die meisten Synthesen sind divergente oder konvergente Umsetzungen, bei denen in jedem Syntheseschritt nur zwei Reaktionspartner umgesetzt werden. Diesen mehrstufigen Strategien steht mit dem Konzept der Mehrkomponenten-Reaktion ein neues, chemisch effizienteres Synthesekonzept gegenüber [17]. Der Vorteil dieses Konzepts ist die hohe Effizienz bedingt durch die Einsparung von aufwendigen Aufarbeitungsschritten und damit Zeit, Kosten, Energie und Abfall. Die erste bekannte Drei-Komponenten-Synthese war die *Strecker-Synthese* aus dem Jahr 1850 zur Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen **2** ausgehend von einem Amin, einer Carbonylverbindung und Cyanwasserstoff (Schema 1) [18].

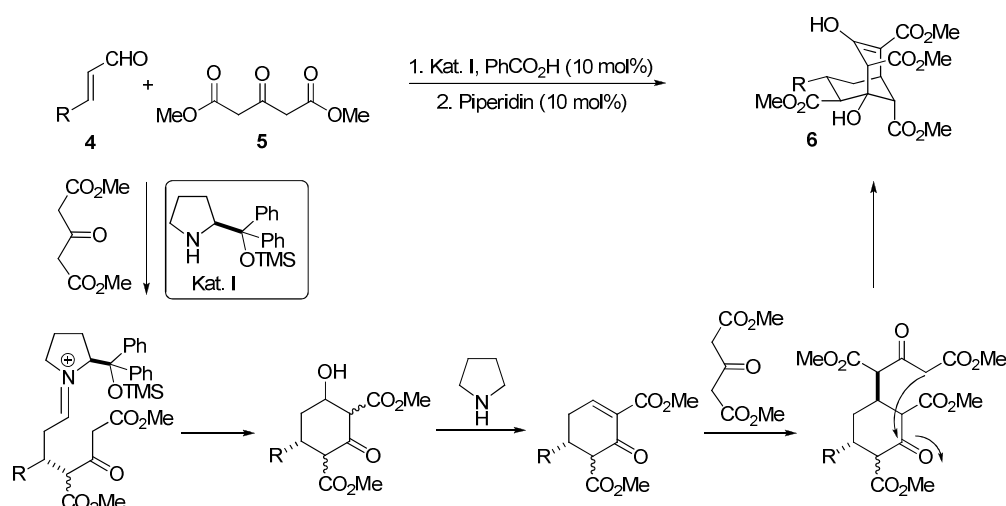
## Einleitung



Schema 1: *Strecker*-Synthese für die Darstellung von  $\alpha$ -Aminosäuren

Durch Hydrolyse der  $\alpha$ -Aminonitrile **2** erhält man die  $\alpha$ -Aminosäuren **3**. Nachteil der Reaktion ist jedoch die hohe Toxizität von Cyanwasserstoff.

Eine Erweiterung der Mehrkomponenten-Reaktion ist die asymmetrische Mehrkomponenten-Reaktion, die definiert ist als die Umsetzung von drei oder mehr in einem Reaktionsgefäß zusammengegebenen chiralen oder achiralen Reaktionspartnern, die stereoselektiv eine neue chirale Verbindung mit Anteilen der Reaktanten und mindestens einem neuen Chiralitätszentrum liefert. *Jorgensen* et. al. entwickelten mit einer Domino-*Michael*-Aldol-Kondensation/ *Michael*-Aldol-Reaktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden **4** mit zwei Äquivalenten Dimethyl-3-oxapentandioat **5** eine organokatalytische Variante der Mehrkomponentenreaktion mit hoher Stereoselektivität [19]. Als Produkte werden optisch aktive bicyclische [3.3.1]Non-2-ene **6** gebildet. Der postulierte Mechanismus für die Bildung von vier neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und der Entstehung von sechs neuen definiert konfigurierten Stereozentren ist in Schema 2 dargestellt.



Schema 2: Organokatalytische asymmetrische Domino-Eintopfreaktion  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde **4** mit einer Tricarboxylverbindung **5**

Die dargestellte Reaktion zeigt die effektive Bildung von einem von 64 ( $2^6$ ) möglichen Stereoisomeren in einer organokatalytischen Mehrkomponentenreaktion.

Die Aldolreaktion ist eine hochselektive, aber divergente Reaktion zum Aufbau von Kohlenstoffgerüsten, bei der nur zwei Reaktionspartner umgesetzt werden. Eine Erweiterung der divergenten Aldolreaktion im Sinne einer Multikomponentenreaktion ist die Tandem-Aldol-*Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reaktion (Tandem-Aldol-MPV-Reaktion), die eine Kombination aus Aldolreaktion, Reduktion und Veretherung darstellt. Die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion als Eintopfverfahren und Multikomponentenreaktion soll in dieser Arbeit vorgestellt werden. Dabei soll zunächst auf die *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reaktion, die mit einem 1.5-Hydridtransfer einen Schlüsselschritt der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion darstellt, mit ihrem Mechanismus, möglichen Nebenreaktionen und ausgewählten literaturbekannten Synthesen vorgestellt werden (Kapitel 3.1). Anschließend werden erste Vorarbeiten zur Tandem-Aldol-MPV-Reaktion beschrieben und ausgehend von diesen Ergebnissen eine Aufgabenstellung für diese Promotion formuliert (Kapitel 4). Im Rahmen dieser Arbeit werden mechanistische Fragen der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion, z.B. zum 1.5-Wasserstofftransfer und zur Entstehung von Diastereo- und Enantioselektivitäten, diskutiert. Die Bedingungen der Synthese wurden optimiert und als Anwendung der Optimierung wurden neue chirale 1,3-Diolether synthetisiert sowie ihre relative und absolute Konfiguration bestimmt. Als Produkte der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion werden 1,3-Diolmethylether erhalten, aus denen durch Spaltung des Methylethers 1,3-Diole zugänglich sind. In diesem Zusammenhang soll auf Methoden für die anspruchsvolle Methyletherspaltung eingegangen werden (Kapitel 5.3). Als besondere Anwendung der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion wird erstmals eine intramolekulare Reaktionsführung vorgestellt (Kapitel 5.4).

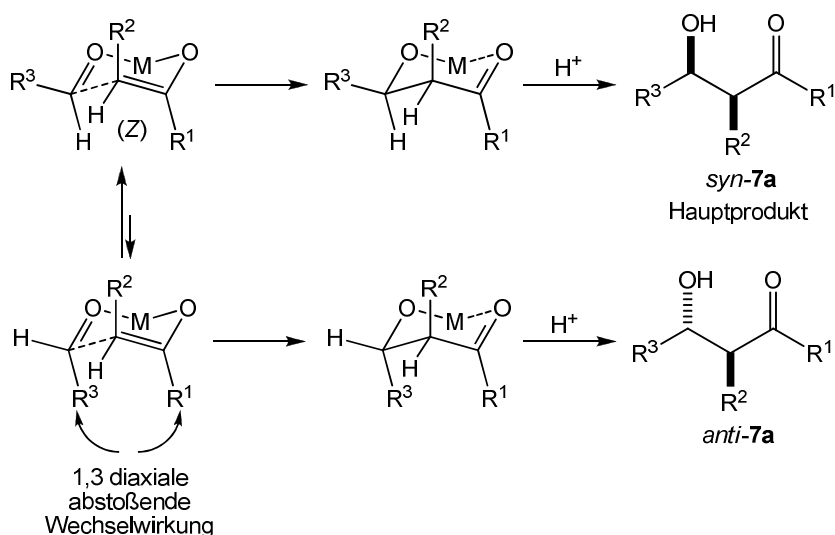
Im Kapitel 6 wird auf ein Teilgebiet der Dissertation eingegangen, dass sich mit der Synthese neuartig substituierter Thiochromane beschäftigt. Es wird beschrieben, wie die Synthese von Thiochromanen aus Optimierungsversuchen zur Tandem-Aldol-MPV-Reaktion entwickelt wurde, über welchen Mechanismus die Reaktion verläuft und welche Substitutionsmuster zugänglich sind.

## Einleitung

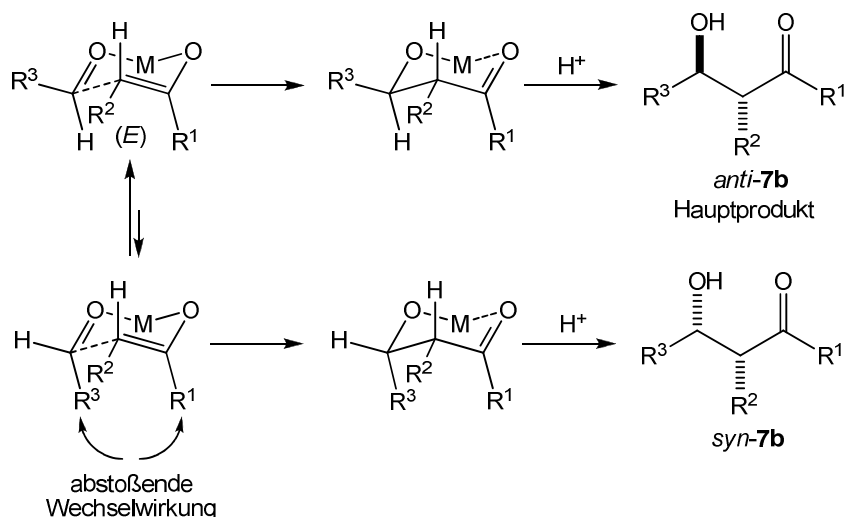
### 1.1 Stereoselektivität der Aldolreaktion

#### 1.1.1 Einfache Stereoselektivität

Die einfache Stereoselektivität tritt bei der Reaktion achiraler Enolate mit asymmetrischen Carbonylverbindungen auf [20]. Für die Reaktion sind zwei Übergangszustände denkbar: Zum einen ein Reaktionsverlauf über einen offenen Übergangszustand, wie er für Lewisäure-katalysierte *Mukaiyama*-Aldol-Reaktionen diskutiert wird und zum anderen über einen sechsgliedrigen sesselförmigen *Zimmerman-Traxler*-Übergangszustand [21]. In diesem geometrisch festgelegten Übergangszustand ist der Angriff auf einer Seite der Carbonylfunktion gegenüber der anderen begünstigt je nachdem, ob ein (*E*)- oder (*Z*)-Enolat die Reaktion eingeht. Aus diesem Grund können mit Hilfe des *Zimmerman-Traxler*-Modells Aussagen über die Diastereoselektivität einer Reaktion gemacht werden. Ein (*E*)-Enolat reagiert bevorzugt über die *Si*-Seite, um abstoßende Wechselwirkungen zwischen den Resten  $R^1$  und  $R^3$  zu vermeiden, und bildet somit *anti*-Aldolprodukte **7b**. (*Z*)-Enolate reagieren auch über die *Si*-Seite zu *syn*-Aldolprodukten **7a** (Schema 3).

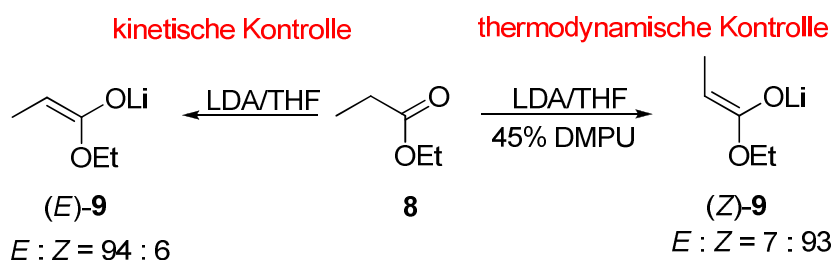






Schema 3: Einfache Diastereoselektivität nach dem *Zimmerman-Traxler*-Modell. Der stereochemische Reaktionsverlauf ist für jeweils nur ein Enantiomer dargestellt.

Die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> beeinflussen durch ihre Größe und der damit verbundenen abstoßenden Wechselwirkung im *Zimmerman-Traxler*-Übergangszustand die Stereoselektivität der Reaktion. Je sperriger diese sind, desto selektiver ist die Reaktion. Die benötigten Metallenolate können durch Deprotonierung der Carbonylverbindung mit einer Base dargestellt werden. Dabei kann durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen die Konformation des Enolats beeinflusst werden. So führt die Deprotonierung der Verbindung **8** mit LDA in THF überwiegend zu (E)-Enolaten (E)-**9**, während beim Zusatz des stärker koordinierenden Lösungsmittels DMPU selektiv (Z)-Enolate (Z)-**9** gebildet werden (Schema 4).

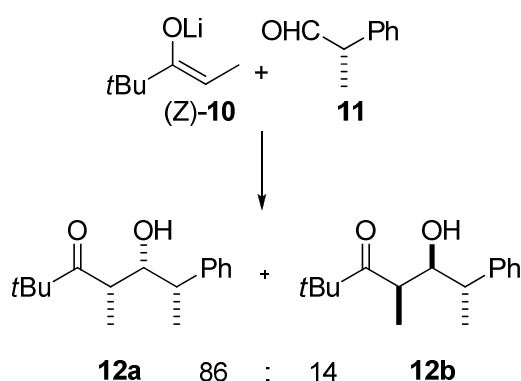


Schema 4: Selektive Enolatbildung durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen [20]

## Einleitung

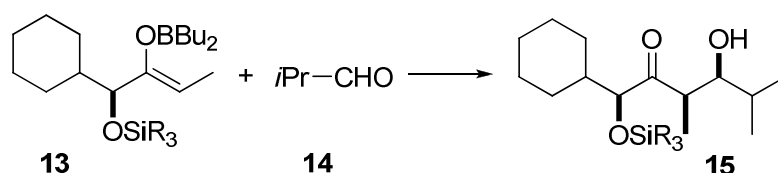
### 1.1.2 Diastereofaciale Selektivität

Die diastereofaciale Selektivität tritt auf, wenn entweder das Enolat oder die Carbonylverbindung ein Stereozentrum besitzt. In diesem Fall unterscheiden sich die beiden Seiten der Carbonylgruppe bzw. der Enolatdoppelbindung und die Substituenten des Stereozentrums beeinflussen durch attraktive oder repulsive Wechselwirkungen den Angriff des Reaktionspartners. In der dargestellten Umsetzung reagiert das achirale (*Z*)-Lithiumenolat **10** mit dem chiralen Aldehyd **11** zu den *syn*-konfigurierten Produkten **12a** und **12b** (Schema 5) [20, 22] .



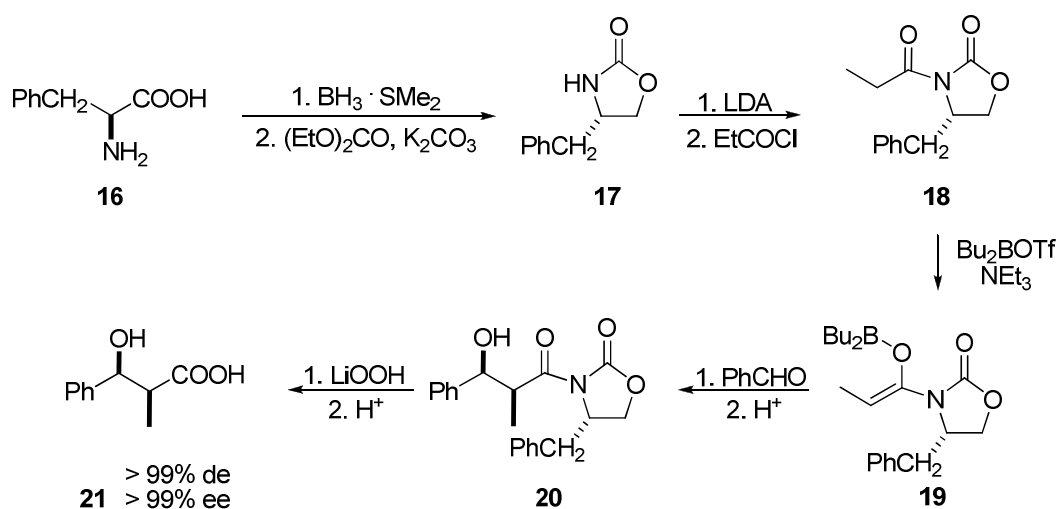
Schema 5: Diastereofaciale Selektivität eines chiralen Aldehyds

Einige Beispiele zeigen, dass wesentlich höhere diastereofaciale Selektivitäten in Reaktionen chiraler Enolate mit achiralen Carbonylverbindungen erreicht werden können. Bei der Umsetzung des chiralen (*Z*)-Borenolats **13** mit Isobutyraldehyd **14** entsteht als einziges von vier möglichen stereoisomeren Addukten das Produkt **15** (Schema 6). Die Reaktion verläuft über einen *Zimmerman-Traxler*-Übergangszustand mit einfacher Stereoselektivität und diastereofacialer Selektivität.



Schema 6: Diastereofaciale Selektivität eines chiralen Borenolats

Synthetisch sehr wertvolle Reaktionen sind Umsetzungen, die unter Verwendung eines chiralen Auxilliars verlaufen, das nach vollendeter Reaktion leicht entfernt und zurückgewonnen werden kann. Durch die gezielte Einführung einer chiralen Komponente in ein Substrat können Enolate gebildet werden, die während der folgenden Reaktion nur ein Enantiomer bilden. Ein bekanntes Beispiel stellen die *Evans*-Enolate dar, die leicht aus natürlich vorkommenden Aminosäuren, z.B. (*S*)-Phenylalanin **16**, über die Oxazolidinone **17** und **18** darstellbar sind (Schema 7).



Schema 7: Diastereofaciale Selektivität mit einem chiralen Auxilliar

Die Reaktion des *Evans*-Enolats **19** verläuft mit hoher einfacher Diastereoselektivität und diastereofacialer Selektivität mit Benzaldehyd zum Produkt **20**. Im letzten Reaktionsschritt kann das chirale Auxilliar quantitativ mit Lithiumhydroperoxid abgespalten werden und steht damit für die Bildung eines neuen Enolats zur Verfügung.

## 1.1.3 Doppelte Stereodifferenzierung

Bei der Reaktion eines chiralen Substrats mit einem chiralen Reagenz tritt doppelte Stereodifferenzierung auf [20]. Die auftretenden Diastereoselektivitäten sind so groß, dass neue Chiralitätszentren im Substrat kontrolliert eingeführt werden können. Um für eine Reaktion Vorhersagen über die zu erwartenden

## Einleitung

Produktverhältnisse treffen zu können, wird zunächst die diastereofaciale Selektivität der beiden chiralen Produkte ermittelt. Praktisch geschieht dies durch Umsetzung des Enolats und des Aldehyds mit einem achiralen Reaktionspartner und anschließender Bestimmung der jeweiligen Produktverhältnisse. Für die Reaktion der beiden chiralen Produkte miteinander sind zwei Fälle vorstellbar. Im ersten Fall können sich die diastereofacialen Selektivitäten positiv beeinflussen; die beiden chiralen Edukte bilden dann ein sogenanntes *matched pair*. Im zweiten möglichen Fall wirken die diastereofacialen Selektivitäten einander entgegen, man spricht dann von einem *mismatched pair*. Wenn es gelingt, durch die Wahl des Enolats die Stereochemie des Produkts zu steuern, spricht man von Reagenzkontrolle. Im Gegensatz dazu steht die Substratkontrolle, wo das Substrat, z.B. der chirale Aldehyd, den stereochemischen Verlauf der Reaktion beeinflusst.

## 2 Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

### 2.1 Meerwein-Ponndorf-Verley-Reaktionen

In der organischen Synthese besteht ein großes Interesse an effizienten und umweltfreundlichen organischen Reaktionen. Die *Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion* (MPV-Reduktion) von Aldehyden und Ketonen und die *Oppenauer-Oxidation* von Alkoholen sind Beispiele für hoch selektive Reaktionen, die unter milden Reaktionsbedingungen verlaufen. Die Reduktions- und Oxidationsmittel sind einfache organische Moleküle und als Katalysatoren werden leicht zugängliche und regenerierbare Metallalkoxide verwendet. Im Folgenden wird die historische Entwicklung der Reaktion mit einigen typischen Anwendungen gezeigt.

Die Entwicklung der MPV-Reaktion beginnt 1925, als *Meerwein* und *Schmidt* einen Aldehyd in Anwesenheit von Aluminiummethoxid mit Ethanol reduzierten [23]. Dem Prinzip von *Le Chatelier* folgend, wurde durch Entfernen des sich bildenden Acetaldehyds eine Zunahme der Umsetzung beobachtet. Unabhängig davon berichtete *Verley* von der Reduktion von Butyraldehyd durch Geraniol in Anwesenheit von Aluminiummethoxid [24]. Im Jahr 1926 erweiterte *Ponndorf* den bisherigen Rahmen für die Reduktion von Aldehyden und Ketonen durch den Einsatz von leicht oxidierbaren sekundären Alkoholen und ihrer Aluminiumalkoxide, im Besonderen von  $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$  [25]. Er konnte zeigen, dass die Reaktion chemoselektiv gegenüber der Reduktion von konjugierten und nicht-konjugierten C-C-Doppelbindungen, Estern und Nitrogruppen verlief. Im Jahr 1937 führte *Lund* MPV-Reduktionen mit einer großen Anzahl an Substraten durch und zeigte so die Vielseitigkeit der Reaktion [26]. Noch im gleichen Jahr gelang *Oppenauer* die Oxidation von Steroiden mit sekundären Alkoholfunktionalitäten mit Hilfe von Aceton in Benzol und  $\text{Al}(\text{O}t\text{Bu})_3$  als Katalysator [27]. Diese Oxidation erwies sich gegenüber den damals bekannten Oxidationen als besonders geeignet, weil sie unter milden Reaktionsbedingungen hohe Ausbeuten erzielte. Dies gelang auch in der synthetisch anspruchsvollen Naturstoffsyn-

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

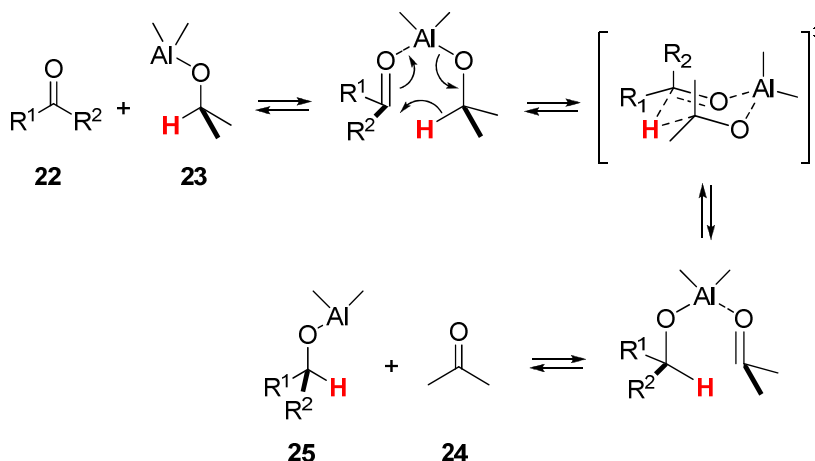
these, bei der auf viele Funktionalitäten Rücksicht genommen werden muss. Neben  $\text{Al}(\text{O}i\text{Bu})_3$  wurden auch  $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$  und  $\text{Al}(\text{OPh})_3$  als Katalysatoren verwendet. Die Einführung von leicht reduzierbaren Oxidationsmitteln wie Quinonen, Benzophenonen und Cyclohexanonen erlaubte die Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden, wobei eine mögliche Überoxidation zu den Carbonsäuren nicht stattfindet.

Seit 1950 hat die MPV-Reduktion wegen der Einführung von Metallhydriden wie  $\text{LiAlH}_4$  und der Hydrierung an heterogenen Metallkatalysatoren an Bedeutung verloren. Sie hat vor allem den Nachteil, dass in ihrer klassischen Form eine stöchiometrische Menge Katalysator notwendig ist, der zudem aufwendig hergestellt werden muss. Aufgrund der milden Reaktionsbedingungen, der hohen Chemoselektivität und der Verwendung einfacher und damit leicht zugänglicher organischer Moleküle als Reduktionsmittel besitzt die MPV-Reaktion jedoch weiterhin ein großes Potential. Darüberhinaus erschließen sich bedeutende Anwendungen in der asymmetrischen MPV-Reaktion. Im Folgenden werden die Charakteristika der MPV-Reaktion anhand einiger Beispiele erläutert, mögliche Nebenreaktionen diskutiert und asymmetrische Anwendungen der MPV-Reaktion gezeigt.

### 2.1.1 Mechanismus der MPV-Reaktion und mögliche Nebenreaktionen

Bei der MPV-Reaktion tritt ein Zwischenprodukt auf, in dem die Carbonylkomponente und der reduzierende Alkohol an das Metallatom koordiniert sind. Im Modell für den Übergangszustand wird eine Sesselkonformation ausgebildet, wodurch auftretende Selektivitäten erklärt werden können (Schema 8) [28] .

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand



Schema 8: Hydridtransfer über einen sechsgliedrigen Übergangszustand

Der Alkohol **23** ist in diesem Fall als Alkoxid gebunden, während die Carbonylkomponente **22** über den Carbonylsauerstoff an das Al(III) koordiniert und dadurch aktiviert wird. In dieser geometrischen Anordnung erfolgt über einen sechsgliedrigen Übergangszustand ein Hydridtransfer vom Alkoxidat auf die Carbonylgruppe [29]. Die Reduktion der Carbonylkomponente wird als MPV-Reduktion bezeichnet, wohingegen die Oxidation des Alkohols *Oppenauer-Oxidation* genannt wird. Das gebildete Alkoxidprodukt verlässt den Komplex über eine Alkoholyse, in der ein Proton von einem Molekül des im Überschuss vorliegenden Alkohols abstrahiert wird.

Die Aktivität des Katalysators kann dabei durch zwei Effekte vermindert werden. Zum einen entsteht ein unerwünschtes Gleichgewicht, wenn das Metall eine höhere Affinität zum gebildeten Alkohol hat als zum Edukt. Dadurch wird das Metallzentrum deaktiviert. Das ist auch der Fall, wenn das Metall einen stabilen Komplex mit dem Aldehyd oder Keton ausbildet. Zum anderen kann es zu unerwünschten Nebenreaktionen kommen.

Die wichtigste Nebenreaktion der MPV-Reaktion ist die Aldolkondensation, die auftreten kann, wenn Aldehyde als Substrate eingesetzt werden oder diese während der *Oppenauer-Oxidation* aus einem primären Alkohol entstehen. Als Produkt der Aldolkondensation entsteht, unter Verlust eines Stereozentrums, eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung, die weitere Nebenreaktionen einge-

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

hen kann. Außerdem deaktiviert das eliminierte Wasser zusätzlich den Metallalkoxid-Katalysator. Aldehyde, die kein  $\alpha$ -Wasserstoffatom besitzen und damit keine Aldolkondensation eingehen, können in einer Nebenreaktion zu *Tishchenko*-Ethern reagieren. Die Bildung von *Tishchenko*-Ethern kann synthetisch genutzt werden (siehe Kapitel 3.2 und 3.3). Eine weitere mögliche Nebenreaktion ist die Dehydratisierung. Die Eliminierung von Wasser aus dem Produktalkohol ist besonders dann begünstigt, wenn die Möglichkeit der Ausbildung eines konjugierten Doppelbindungssystems besteht.

### 2.1.2 Metallalkoxid-Katalysatoren

Metallalkoxid-Katalysatoren besitzen eine vielfältige Anwendung in der organischen Synthese. Die M-O-Bindungen in Metallalkoxiden haben einen stark polaren Charakter, wobei der ionische Anteil von 65% in Aluminium, Titan und Zirkoniumalkoxiden bis zu 90% in Alkalimetall- und Lanthanidalkoxiden variiert [28]. In einem Metallalkoxid mit definiertem gleichbleibenden Metall nimmt der ionische Charakter der Bindung ab, wenn der +I-Effekt der gebundenen organischen Gruppe zunimmt. Metallalkoxide besitzen zwei Eigenschaften, die sie zu wertvollen Katalysatoren machen. Das ist zum einen die Austauschbarkeit von Liganden, die ermöglicht, dass die Oxidations- und Reduktionsmittel reversibel gebunden werden können und zum anderen das leicht lewissaure Verhalten. Desweiteren reagiert die stark elektronegative Alkoxidgruppe als Brønstedt-Base gut mit Molekülen, die leicht Protonen abgeben. Dazu gehören Wasser, Alkohole, Carbonsäuren, Hydroxycarbonsäuren,  $\beta$ -Diketone und Aminoalkohole. Das ursprüngliche Alkoxid wird dann durch einen anderen organischen Liganden ausgetauscht.

Die ersten Metallalkoxid-Katalysatoren für die MPV-Reaktion waren Aluminiumderivate wie z.B. *iso*-Propoxide, *tert*-Butoxide, Phenoxide. Sie sind leicht herzustellen und gut in Alkoholen und Kohlenwasserstoffen löslich. Desweiteren besitzt Al(III) eine hohe Ladungsdichte und hat damit einen stark lewissauren Charakter. Die Fähigkeit zum Austausch der Liganden ist dagegen gering. Aus diesem Grund muss der gebildete Alkohol durch eine saure Aufarbeitung vom



## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

Katalysator abgespalten werden. Meist sind für die MPV-Reduktion stöchiometrische Mengen des Katalysators nötig. Der Einsatz über mehrere Katalysezyklen ist nur schwer realisierbar und wird selten beschrieben.

In der Literatur wird eine MPVO-Reaktion (*Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer*-Reaktion) diskutiert, bei der die Effizienz von  $\text{Al}(\text{O}t\text{Bu})_3$  durch Zugabe von geringen Mengen protischer Säure gesteigert wurde [30]. Dabei wurde Cyclohexanol in einer *Oppenauer*-Reaktion mit Benzaldehyd oxidiert. Es stellte sich innerhalb einer Minute bei 0°C mit 5 mol% Katalysator und 2.5 mol% Trifluoressigsäure ein Gleichgewicht ein. Als Nebenreaktion trat wegen der Zugabe von Trifluoressigsäure vermehrt eine Aldolkondensation auf. In Reaktionen mit  $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$  konnte eine Beschleunigung der Reaktion beobachtet werden, wenn 30% des Katalysators durch  $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{Cl}$  ausgetauscht werden [30]. Ursache ist die Erhöhung des lewis-sauren Charakters von Al(III) durch den Austausch eines Alkoxids durch einen elektronegativeren Liganden.

Im Gegensatz zu Aluminiumalkoxiden besitzen Alkalimetallalkoxide hohe Ligandenaustauschraten, eine geringe Ladungsdichte und meist eine kleine Koordinationszahl. Sie besitzen eine geringe Reaktivität und der katalytische Einsatz ist bis auf einige spezielle Anwendungen nicht möglich [31].

Weit mehr Interesse hat die Verwendung von Lanthanid-Alkoxiden geweckt [32, 33]. Die dreiwertigen Lanthanidionen besitzen 4f Valenzelektronen, die von gefüllten 5s- und 5p-Schalen abgeschirmt werden. Sie haben einen stark lewis-sauren Charakter und zeigen hohe Ligandenaustauschraten. Die ersten bekannten Ln(III)-Alkoxide wurden von *Namy et al.* beschrieben [34], der den Katalysator  $\text{Sm}(\text{O}t\text{Bu})_2$  (10 mol%) für verschiedene Substrate sowohl für Reduktionen als auch für Oxidationen in THF bei 65°C einsetzte. Der Katalysator wird *in situ* aus  $\text{SmI}_2$  und *t*-Butanol gebildet [35]. Durch Versuchsreihen konnte gezeigt werden, dass  $\text{Gd}(\text{O}i\text{Pr})_3$  im Gegensatz zu  $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$  bei Reduktion von Ketonen mit Isopropanol bis zu eintausend Mal reaktiver ist und mit 10 mol% sogar katalytisch eingesetzt werden kann [36]. Allerdings sind Lanthanidalkoxide im Gegensatz zu Aluminiumalkoxiden kostenintensiv und schwer zugänglich.

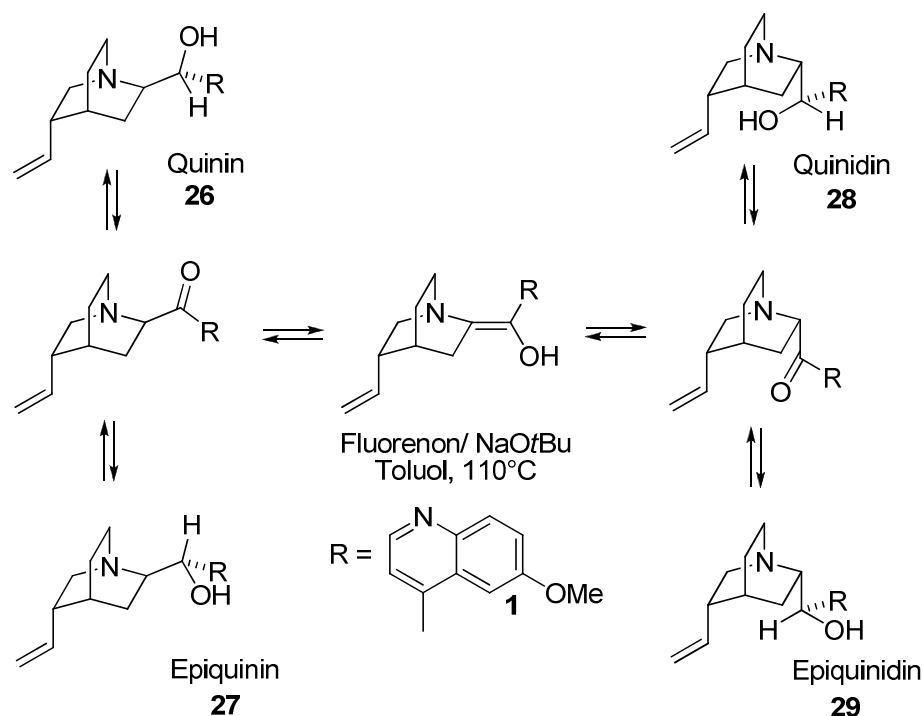
## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

In den letzten Jahren sind heterogene Katalysatoren populärer geworden, die einige Vorteile gegenüber homogenen Systemen aufweisen. Dazu zählen die vereinfachte Aufarbeitung und die Möglichkeit der Recyclisierung. *Horner* und *Kaps* verwendeten festes chloriertes  $\gamma$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  mit kleinen Mengen  $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$  für die Reduktion von verschiedenen Substraten mit Isopropanol [37]. Bei Zugabe einer starken Base (z.B.  $i\text{Pr}_2\text{NH}$ ) wurde eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet, wohingegen in Abwesenheit von  $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$  keine Reaktion erfolgte. Die Base wird benötigt, um an der Aluminiumoberfläche gebundenes unreaktives Isopropanol zu desorbieren und damit für eine katalytische Reaktion als Hydriddonor zur Verfügung zu stellen. Neben der beschriebenen Anwendung werden vielfältige Modifikationen an der Aluminiumoberfläche bzw. an anderen Oberflächen ( $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{MgO}$ , Zeolithe) beschrieben [38, 39, 40, 41, 42].

### 2.1.3 MPV-Reaktionen in der enantioselektiven Synthese

Für enantioselektive Synthesen gibt es zwei Anwendungen. Zum einen der Zugang zu einem schwer erhältlichen Enantiomer durch Racemisierung des anderen optisch reinen Enantiomers und die anschließende Racemattrennung. Zum anderen die Generierung von Enantiomerenüberschüssen in einer chiralen Umgebung aus nicht optisch aktiven Edukten. Für die erste Variante der Racemisierung von enantiomerenreinen Alkoholen kann die Umkehrbarkeit der MPVO-Reaktion genutzt werden [43]. *Doering* et al. beschrieben eine derartige Reaktion für Quinin **26** [44], bei der nicht nur Epiquinin **27** sondern auch Quinidin **28** und Epiquinidin **29** als Produkte erhalten wurden. Die Racemisierung findet in einem Redoxsystem Fluorenol/Fluorenol in Toluol mit  $\text{NaO}t\text{Bu}$  als Katalysator statt. Nach der Oxidation wird die Bildung von Quinidin **28** und Epiquinidin **29** durch ein sich anschließendes Keto-Enol-Gleichgewicht ermöglicht (Schema 9).

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand



Schema 9: Racemisierung eines chiralen Alkohols in einer MPVO-Reaktion

Weit anspruchsvoller und von größerer Bedeutung ist die Synthese enantiomerenreiner Alkohole. Für die Generierung von Enantioselectivität in der MPV-Reaktion gibt es zwei mögliche Ansätze. Chiralität kann erzeugt werden durch den Einsatz eines chiralen Reduktionsmittels oder durch die Verwendung eines chiralen Katalysators.

Reaktionen mit einem chiralen Reduktionsmittel besitzen den Nachteil der Rückreaktion und damit des Verlustes der Enantioselectivität. Je stärker ein Reduktionsmittel ist, desto unwahrscheinlicher ist jedoch die Rückreaktion und damit die Racemisierung des chiralen Alkohols. *Doering* und *Young* verwendeten beispielsweise (S)-2-Butanol als Reduktions- und Lösungsmittel in einer MPV-Reduktion von 3-Methylheptan-2-on [45]. Als Katalysator wurde  $\text{Al}(\text{O}t\text{Bu})_3$  verwendet. Die Reaktion verlief mit einer Ausbeute von 60% und 22% ee zum (S)-3-Methylheptan-2-ol. Die erhaltenen Enantioselectivitäten sind gering und unter dem wirtschaftlichen Aspekt, dass für die Reduktion ein Äquivalent chiraler Alkohol verbraucht wird, nicht annehmbar. Dennoch zeigt die bevorzugte Bildung des (S)-Enantiomers einen interessanten mechanistischen Aspekt: Im

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

bevorzugten Übergangszustand nehmen die großen Gruppen (Ethyl-, Cyclohexyl-) eine *anti*-Stellung zueinander ein, d.h. **I** ist gegenüber **II** bevorzugt (Abbildung 2) [46] .

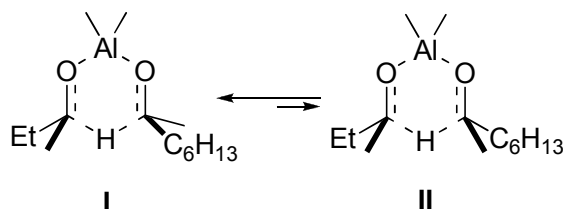
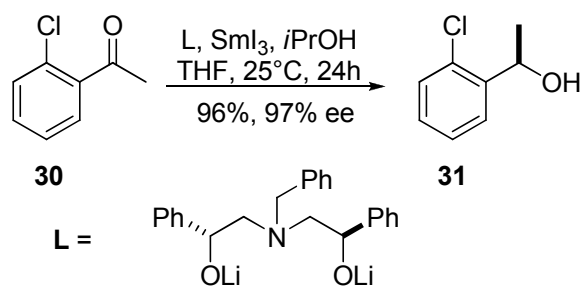


Abbildung 2: Bevorzugte *anti*-Stellung der großen Substituenten im Übergangszustand **I**

Durch die Verwendung von chiralen Katalysatoren können höhere Enantioselektivitäten erreicht werden. *Evans* et al. verwendeten zum Beispiel Lanthanidkatalysatoren, die *in situ* durch Addition eines chiralen Alkoxids an  $\text{LnI}_3$  hergestellt wurden [47] . Der dreizählige Ligand (**L**) wurde durch Reaktion von Benzylamin mit chiralem Styrenoxid und anschließender Deprotonierung mit BuLi hergestellt. Die Reduktion von verschiedenen Arylmethylketonen (z.B. **30**) mit Isopropanol verlief mit 96% Ausbeute und 97% ee zum Produkt **31** (Schema 10).

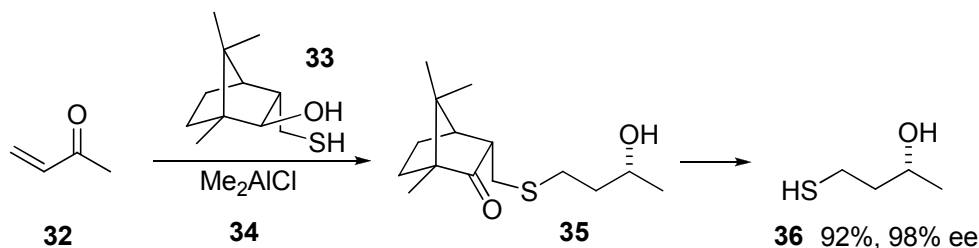


Schema 10: Enantioselektive MPV-Reduktion aromatischer Carbonylverbindungen

Asymmetrische MPV-Reduktionen aliphatischer Carbonylverbindungen sind bis heute nur in Einzelfällen realisiert worden und stellen eine große Herausforderung dar. *Node* et al. beschrieben die Synthese von optisch aktiven 1,3-Mercaptoalkohol **36** aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen **32** mit Hilfe eines chiralen Mercaptoisoborneols **33** und Dimethylaluminiumchlorid **34** [48] . Die Umsetzung

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

verläuft in drei Schritten über eine *Michael*-Addition, eine MPV-Reduktion und eine anschließende basenkatalysierte Eliminierung (Schema 11).

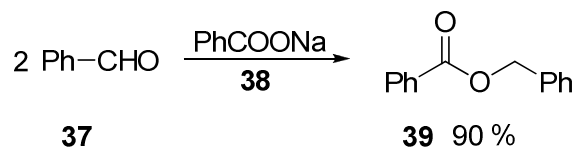


Schema 11: Asymmetrische MPV-Reduktion aliphatischer Ketone mit vorgelagerter *Michael*-Addition [48]

Für die bisher beschriebene MPV-Reaktion ist ein 1.5-Hydridtransfer der Schlüsselschritt im Mechanismus. Die *Tishchenko*-Reaktion besitzt ebenfalls dieses Merkmal und tritt aus diesem Grund häufig als Nebenreaktion auf.

## 2.2 *Tishchenko*-Reaktion

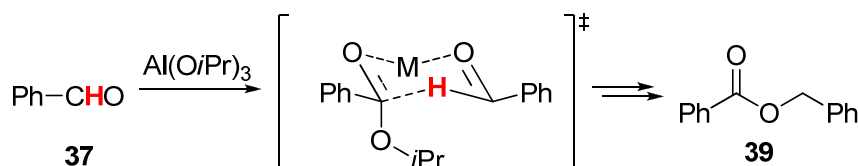
Die *Tishchenko*-Reaktion wurde erstmals 1906 als Dimerisierung von Aldehyden zu ihren korrespondierenden Estern in Gegenwart von Magnesium-, Aluminium- oder Natriumalkoxiden beschrieben. Während der Reaktion wird der Carbonylwasserstoff des Aldehyds abstrahiert und in einer Reaktion mit einem weiteren Aldehyd ein Ester als Produkt gebildet. In einer klassischen Reaktion reagiert Benzaldehyd **37** mit Natriumbenzoat **38** in guten Ausbeuten zu Benzylbenzoat **39** (Schema 12) [49, 50].



Schema 12: *Tishchenko*-Reaktion von Benzaldehyd **37** zu Benzylbenzoat **39**

Im allgemein gültigen Reaktionsmechanismus ist der essentielle Schritt ein 1.5-Hydridtransfer, der über einen sechsgliedrigen Übergangszustand verläuft (Schema 13).

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

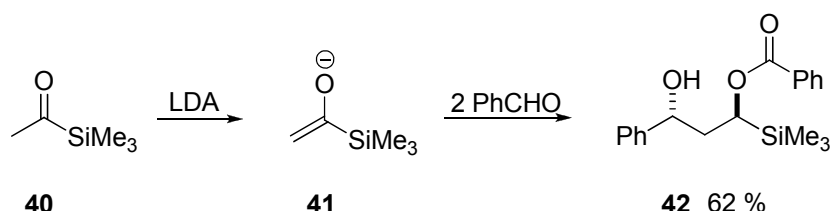


Schema 13: 1,5-Hydridtransfer im Übergangszustand der *Tishchenko*-Reaktion

Verläuft die *Tishchenko*-Reaktion zusätzlich zum Oxidations-Reduktionsschritt außerdem über eine C-C-Bindungsknüpfung im Sinne einer Aldol-Reaktion, spricht man von der Aldol-*Tishchenko*-Reaktion. Sie ist eine synthetisch interessante Reaktion und wird im Folgenden beschrieben.

### 2.3 Aldol-*Tishchenko*-Reaktion

Die Aldol-*Tishchenko*-Reaktion ist eine Tandemreaktion bei der mehrere Reaktionsschritte miteinander verknüpft sind. Im ersten Schritt findet eine C-C-Bindungsknüpfung statt. Das in der Aldolreaktion intermediär entstehende  $\beta$ -Hydroxyketon wird in einem folgenden Schritt im Sinne einer Aldol-*Tishchenko*-Reaktion reduziert und verestert. Als Produkt wird ein 1,3-Diolmonoester **42** erhalten (Schema 14) [51].

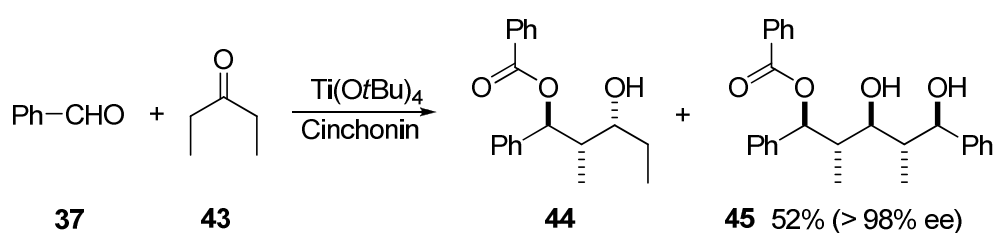


Schema 14: Aldol-*Tishchenko*-Reaktion von Benzaldehyd

Wie für die MPV-Reaktion gibt es auch für die Aldol-*Tishchenko*-Reaktion nur sehr wenige literaturbekannte enantioselektive Synthesen. Im Jahr 1999 beschrieben *Loog* und *Mäeorg* Reaktionen in Gegenwart von Binaphtholat-Komplexen. Allerdings betrugen die Enantioselektivitäten der isolierten *Tishchenko*-Ester nicht mehr als 30% ee [52].

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

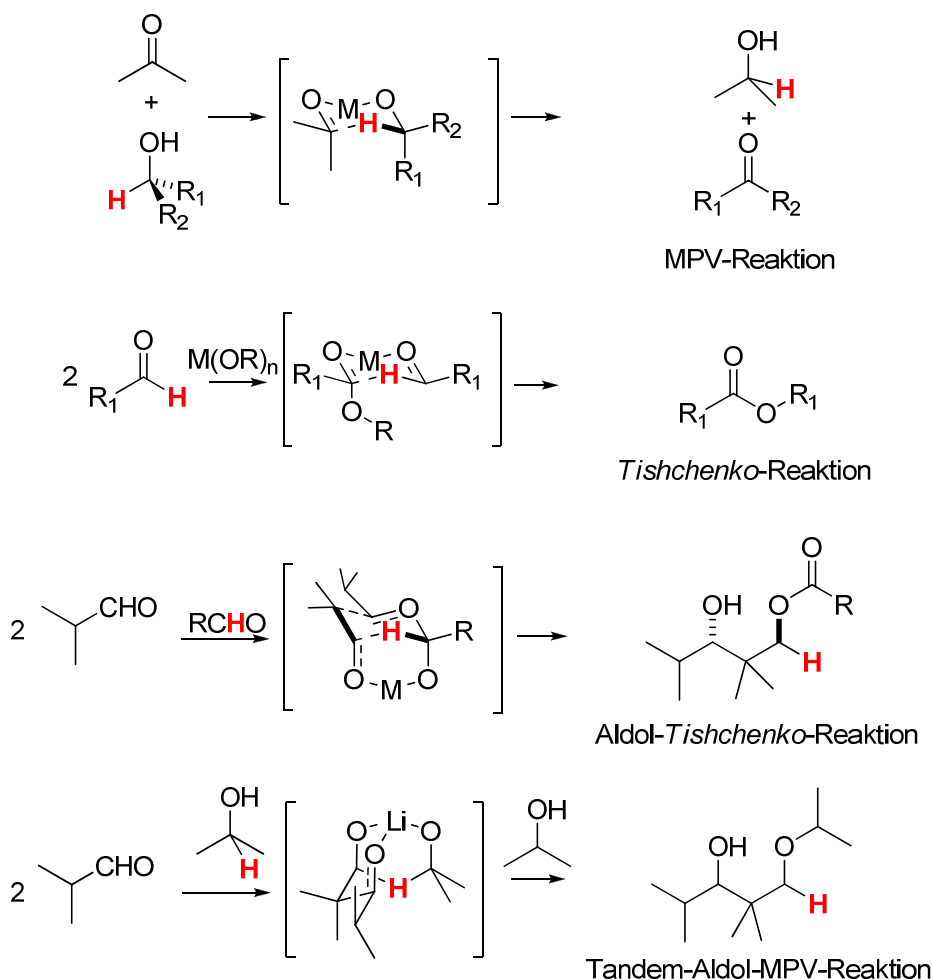
Im Arbeitskreis *Mahrwald* gelang eine asymmetrische Aldol-*Tishchenko*-Reaktion, mit der erstmals Stereopentaden isoliert werden konnten [53, 54]. Ausgehend von zwei prochiralen Carbonylverbindungen werden in einem Reaktionsschritt fünf Stereozentren mit hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten aufgebaut. Die Umsetzung erfolgte mit aromatischen Aldehyden und Pentan-3-on **43** in Anwesenheit von Titan(IV)-alkoxiden und Aminoalkoholen. Neben dem Aldol-*Tishchenko*-Produkt **44** wurden 1,3,5-Triolmonoester **45** isoliert, die durch eine Aldol-*Tishchenko*-Reaktion mit zwei Aldoladditionen hoch stereoselektiv gebildet wurden (Schema 15).



Schema 15: Aldol-*Tishchenko*-Reaktion mit  $\text{Ti(OtBu)}_4$  und Cinchonin [53, 54]

Der Schlüsselschritt im Mechanismus der MPV-Reduktion und der *Tishchenko*-Reaktion ist ein 1.5-Wasserstofftransfer, der über einen sechsgliedrigen Übergangszustand erfolgt und auch in den artverwandten Aldol-*Tishchenko*- und Aldol-MPV-Reaktionen auftritt. Die beiden zuletzt genannten Reaktionen sind durch eine zusätzliche C-C-Bindungsknüpfung gekennzeichnet. Der 1.5-Wasserstofftransfer, der ein verbindendes Merkmal aller vier Reaktionen ist, soll in den Übergangszuständen in Schema 16 zusammenfassend dargestellt werden.

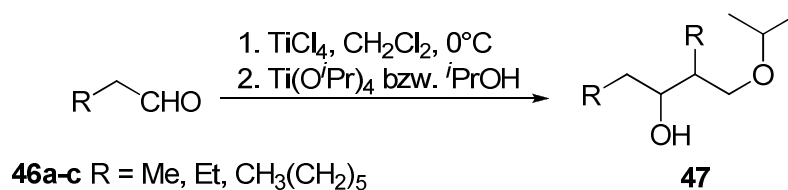
## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand



Schema 16: 1.5-Hydridtransfer

## 2.4 Tandem-Aldol-Meerwein-Ponndorf-Verley-Reaktion

Eine Tandem-Aldol-MPV-Reaktion wurde erstmals 2001 von *Aremo* und *Hase* publiziert [55]. Sie beschreiben eine Eintopfreaktion aliphatischer Aldehyde **46** mit  $TiCl_4$  und  $Ti(O^iPr)_4$  bzw. Isopropanol in  $CH_2Cl_2$  unter Bildung von 3-Hydroxyethern **47** (Schema 17).



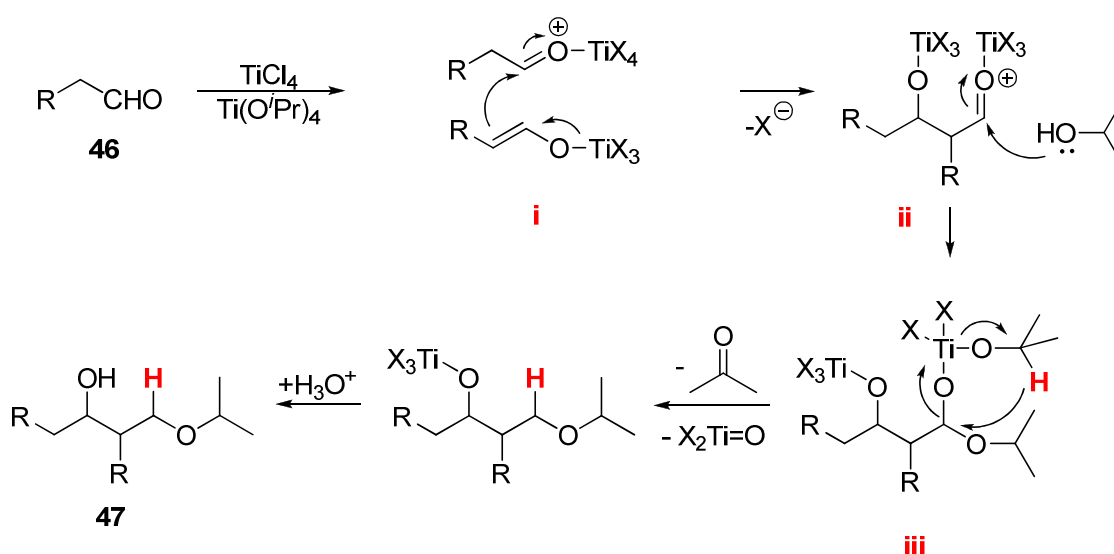
Schema 17: Titankatalysierte Aldol-MPV-Reaktion



## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

Die isolierten 1,3-Diolether entstanden in moderaten Ausbeuten (32-58%) und mit geringer *anti*-Diastereoselektivität. Die Reaktion wird als ein Prozess in drei Schritten beschrieben (Schema 18) [55] :

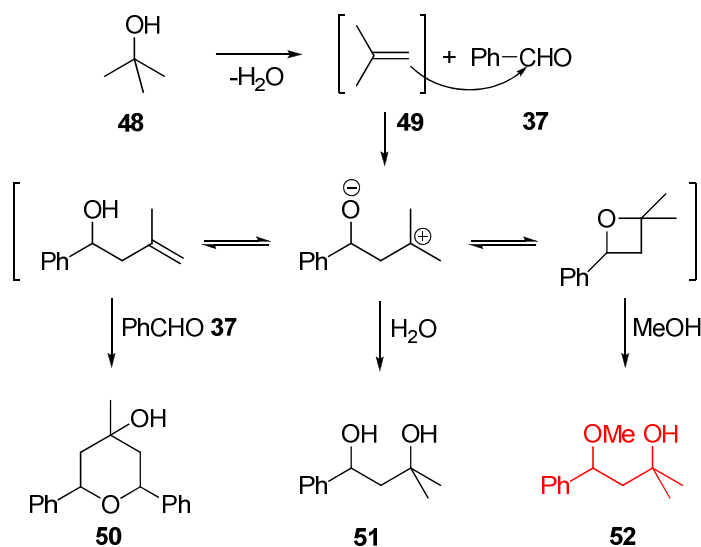
- i.  $\text{TiCl}_4$ -induzierte Aldoladdition,
- ii. Addition von Isopropanol,
- iii. Intramolekulare *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reduktion über einen sechsgliedrigen Übergangszustand.



Schema 18: Postulierter Mechanismus der Titan-katalysierten Aldol-MPV-Reaktion

Analoge 1,3-Diolether konnten im Arbeitskreis *Mahrwald* ebenfalls isoliert werden. Während der Arbeiten an einem anderen Forschungsprojekt, den *Prins*-Reaktionen, wurde Lithiumperchlorat ( $\text{LiClO}_4$ ) als Lewisäure eingesetzt [56, 57, 58] . Bei der Umsetzung von *tert*-Butanol 48 mit Aldehyden und Zugabe von externen Alkoholen wurde statt der bekannten 1,3-Diole die Bildung der entsprechenden 1,3-Diolether 52 beobachtet. Die gebildeten Produkte entstehen hoch chemoselektiv als 1-Ether und weisen eine hohe Regioselektivität auf. In Schema 19 ist ein möglicher Mechanismus für die Reaktion von Benzaldehyd mit *tert*-Butanol dargestellt.

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

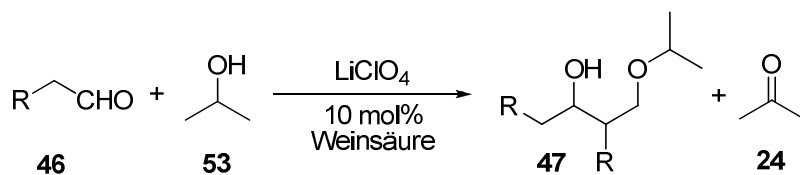


Schema 19: Postulierter Mechanismus der *Prins*-Reaktion

In einem ersten Schritt wird *tert*-Butanol **48** zu Isobuten **49** dehydratisiert. In einer *Prins*-Reaktion erfolgt dann der Angriff am aktivierten Aldehyd **37**. Es wird vermutlich ein viergliedriger Übergangszustand gebildet, der durch einen externen Alkohol nucleophil an der weniger gehinderten Stelle des Oxetans geöffnet wird. Es entsteht selektiv der entsprechende 1-Ether **52** in geringen bis moderaten Ausbeuten. Als Nebenprodukt wird das entsprechende Tetrahydropyranol **50** isoliert, dass durch zweifache Addition an den aktivierten Aldehyd und anschließende Cyclisierung entsteht.

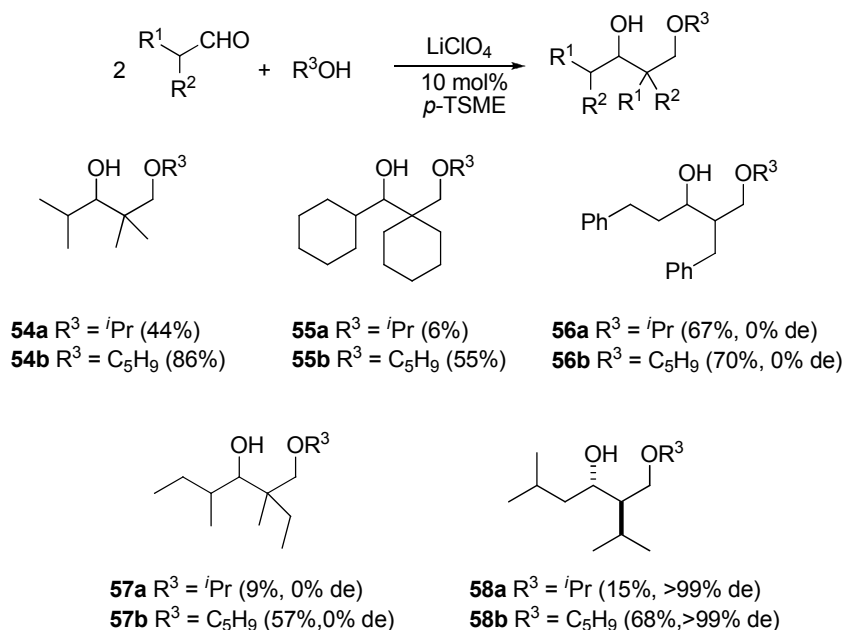
Werden enolisierbare Aldehyde anstelle von Benzaldehyd und sekundäre statt tertiäre Alkohole eingesetzt, läuft unter den gleichen Reaktionsbedingungen neben einer C-C-Bindungsknüpfung ein Oxidations-Reduktions-Prozess ab. Schema 20 zeigt exemplarisch die Reaktion eines enolisierbaren Aldehyds **46** mit Isopropanol **53** unter Entstehung des 1,3-Diolethers **47**. Als Oxidationsprodukt entsteht Aceton **24**.

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand



Schema 20: Aldol-*Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reaktion enolisierbarer Aldehyde

Die beobachtete Reaktion führt zur Entstehung des 1,3-Diolethers **47**, der auch schon von *Aremo* und *Hase* beschrieben wurde [55]. Da während der Umsetzung ein dreigliedriger Prozess aus Aldolreaktion, Etherbildung und MPV-Reduktion abläuft, wurde der Begriff der Tandem-Aldol-*Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reaktion eingeführt. Im Rahmen meiner Diplomarbeit im Arbeitskreis *Mahrwald* wurde neben Isopropanol auch Cyclopentanol als sekundärer Alkohol eingesetzt. Es konnten 1,3-Diolether verschiedener verzweigter und unverzweigter Aldehyde isoliert werden (Schema 21). Als Säurederivat wurden 10 mol% Methyltosylat (*p*-TSME) verwendet.



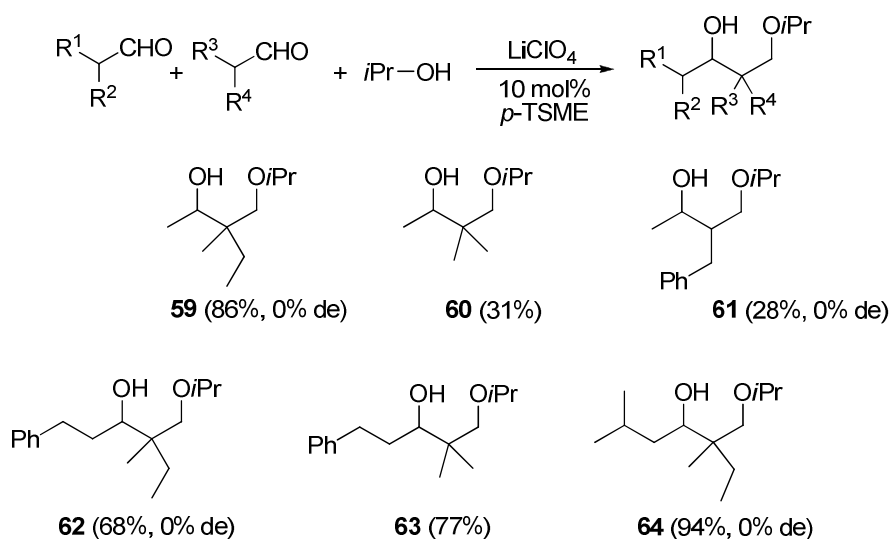
Schema 21: Tandem-Aldol-MPV-Reaktion enolisierbarer Aldehyde

Die Verbindungen **56a**, **56b** und **57a**, **57b** wurden als Diastereomerengemische erhalten, wohingegen die Verbindungen **58a** und **58b** hoch diastereoselektiv gebildet werden. Es zeichnet sich ein deutlicher Trend bei den Ausbeuten ab:

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

Cyclopentylether werden in allen Fällen in höheren Ausbeuten als die entsprechenden Isopropylether isoliert.

Die Verbindungen **54-58** wurden in einer Reaktionssequenz aus Homo-Aldoladdition/ MPV-Reduktion und einer Veretherung gebildet. Dabei ist die Homo-Aldoladdition als C-C-Bindungsknüpfung zwischen zwei gleichen Aldehyden definiert. Während meiner Diplomarbeit konnte ich erstmals ein Protokoll für eine Cross-Tandem-Aldol-MPV-Reaktion zweier unterschiedlicher Aldehyde beschreiben. Die detektierten Regioselektivitäten der isolierten Produkte gleichen denen ungekreuzter 1,3-Diolether. Die Veretherung findet wieder ausschließlich an der primären Hydroxygruppe statt und die entsprechenden 1,3-Diolether werden hoch regioselektiv gebildet. Schema 22 zeigt eine Auswahl der isolierten Verbindungen, wobei die Verbindungen **59, 61, 62** und **64** als Diastereomerengemische erhalten wurden.



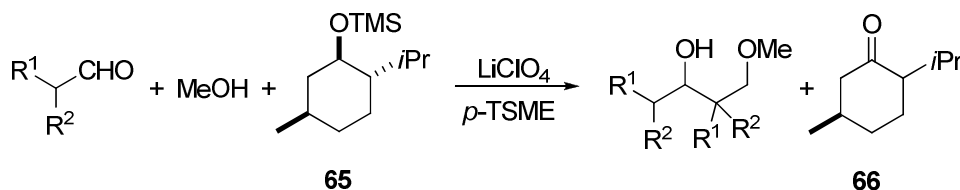
Schema 22: Cross-Tandem-Aldol-MPV-Reaktion enolisierbarer Aldehyde

Bei den durchgeführten Reaktionen konnten enorme Chemo- und Regioselektivitäten beobachtet werden. So wird ausschließlich der 1-Ether am primären Alkohol gebildet und bei Reaktionen  $\alpha$ -verzweigter Aldehyde mit  $\alpha$ -unverzweigten Aldehyden gehen die  $\alpha$ -verzweigten Aldehyde die Reaktion selektiv als Enkomponente ein. Die Addition der nichtverzweigten Aldehyde erfolgt unter Ausbildung eines quaternären Kohlenstoffzentrums.

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

1,3-Diolether mit definiert konfigurierten quaternären Kohlenstoffzentren sind wertvolle Bausteine in der Naturstoffsynthese. Aus diesem Grund wurde versucht, die erhaltenen Ergebnisse auf die asymmetrische Tandem-Aldol-MPV-Reaktion zu übertragen und hohe Enantioselektivitäten zu erzielen. Eine Reaktion mit den dargestellten Selektivitäten wäre eine wertvolle Ergänzung zu den wenigen bisher publizierten asymmetrischen Synthesen definiert konfigurierter quaternärer Kohlenstoffzentren (vgl. Auswahl [59, 60, 61, 62] ).

Ein erster Schritt zur asymmetrischen Tandem-Aldol-MPV-Reaktion wurde durch die Entwicklung eines Protokolls mit optisch aktivem Menthyl-TMS-Ether **63** und Methyltosylat (*p*-TSME) als Säureester gemacht. Das Schema 23 und die Abbildung 3 zeigen die allgemeine Durchführung sowie die isolierten Verbindungen mit den entsprechenden Ausbeuten und Selektivitäten. Auf die Wahl der Komponenten und mögliche Modifikationen der asymmetrischen Tandem-Aldol-MPV-Reaktion wird in Kapitel 5.2.1 im Detail eingegangen.



Schema 23: Reaktionsbedingungen: 100 mol% LiClO<sub>4</sub>, 10 mol% *p*-TSME, RT, 16h

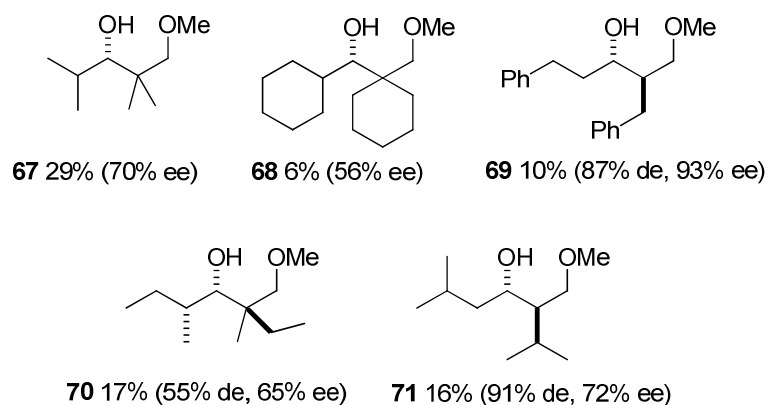
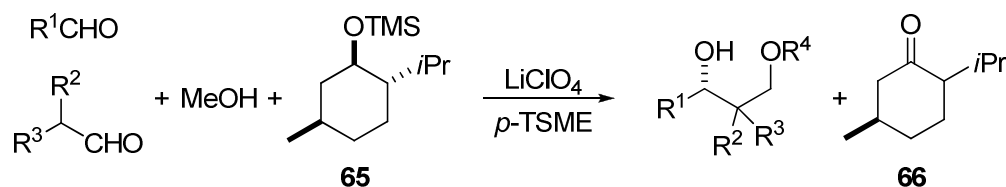


Abbildung 3: Ausbeuten und Selektivitäten der isolierten chiralen 1,3-Diol-methylether

## Tandem-Aldol-MPV-Reaktion - Allgemeiner Teil/ Kenntnisstand

Bei den synthetisierten 1,3-Diol-methylethern (Abbildung 3) konnten zum Teil sehr hohe Enantioselektivitäten und für die Verbindungen **69-71** zudem gute bis sehr gute Diastereoselektivitäten erzielt werden. Allerdings sind die Ausbeuten der 1,3-Diolether, die mit diesem Protokoll erzielt werden konnten, gering.

Während meiner Diplomarbeit ist die Synthese von zwei chiralen Cross-Aldol-/MPV-Produkten, **72** und **73**, gelungen. Auch hier wurden sehr hohe Enantio- und Diastereoselektivitäten erzielt. Nachteilig ist der Verlust jeweils eines Äquivalents der Carbonylverbindung, die reduziert wurde und anstelle von Methanol die Etherbildung eingegangen ist (Schema 25 und Abbildung 4).



Schema 24: Reaktionsbedingungen: 100 mol% LiClO<sub>4</sub>, 10 mol% *p*-TSME, RT, 16h

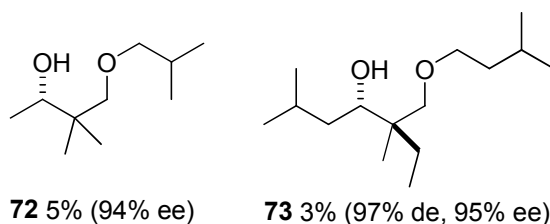


Abbildung 4: Ausbeuten und Selektivitäten chiraler gekreuzter 1,3-Diolether

Die Ausbeuten der asymmetrischen Tandem-Aldol-*Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reaktion waren nicht zufriedenstellend. Dennoch besitzt die Reaktion gerade in Bezug auf die enorm hohen Selektivitäten ein großes Potential. Enantioselektive MPV-Reaktionen aliphatischer Aldehyde sind in der Literatur selten beschrieben und in der Verknüpfung mit einem Aldolschritt nicht bekannt. Die Einbindung der stereoselektiven C-C-Bindungsbildung bietet darüberhinaus die Möglichkeit, enantioselektiv quaternäre Kohlenstoffzentren aufzubauen.

### 3 Aufgabenstellung

1,3-Diolether-Sequenzen sind wichtige Bausteine in der Naturstoffsynthese. Ihre Synthese ausgehend von einem  $\beta$ -Hydroxyaldehyd erfordert im Anschluss an den Aldolschritt eine Reduktion und eine Veretherung. Eine solche Abfolge von drei Syntheseschritten ist mit einem hohen Anspruch an Selektivitäten schwer realisierbar. Die im AK *Mahrwald* entdeckte Tandem-Aldol-MPV-Reaktion ist eine Eintopfreaktion und stellt eine Alternative zur klassischen Drei-Stufen-Sequenz dar.

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein Protokoll erarbeitet werden, mit dem 1,3-Diolether in hohen Ausbeuten und mit hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten isoliert werden können. Neben der Carbonylkomponente, dem chiralen sekundären Alkohol und der Lewissäure sollen besonders die Art und Menge der Säure variiert werden. Mit den optimierten Reaktionsbedingungen sollen dann in der enantioselektiven Homo- und Cross-Tandem-Aldol-MPV-Reaktion neue chirale 1,3-Diol-methylether dargestellt werden. Darüberhinaus soll erstmals eine intramolekulare Tandem-Aldol-MPV-Reaktion durchgeführt werden. Die relative und absolute Konfiguration neuer 1,3-Diolether sowie ein möglicher Reaktionsmechanismus sollen aufgeklärt werden.

1,3-Diole sind besonders in polyketiden Naturstoffen häufige Strukturelemente. Ein Zugang zu 1,3-Diolen ausgehend von den synthetisierten 1,3-Diolethern stellt eine Erweiterung der zugänglichen Substrate dar. Bisher wurde die Etherspaltung nur in geringen Ausbeuten unter drastischen Reaktionsbedingungen realisiert. Es soll eine neue universell anwendbare Methode etabliert werden.





## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Tandem-Aldol-*Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reaktion

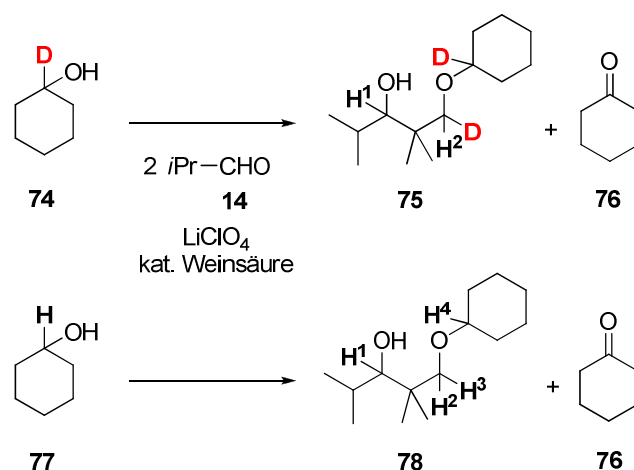
Die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion verläuft formal über drei essentielle Reaktionsschritte, die eng miteinander verknüpft sind:

- i. die C-C-Bindungsknüpfung über einen Aldolschritt,
- ii. der 1.5-Wasserstofftransfer in einer MPV-Reaktion und
- iii. die Veretherung.

Während der gesamten Arbeiten zur Darstellung der 1,3-Diolether konnten keine Aldolprodukte des ersten Schritts und keine freien 1,3-Diole als Produkte nach dem zweiten Schritt isoliert werden, so dass die Vermutung nahe liegt, dass die drei Schritte in räumlicher Nähe ablaufen und zeitlich eng miteinander verknüpft sind.

Um ein tieferes Verständnis für die Abläufe des Reduktionsschritts während der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion zu gewinnen, wurde eine Modellreaktion untersucht. Sie soll eine Antwort auf die Schlüsselfrage nach der Herkunft des Wasserstoffs während der Reduktion liefern und damit die Reduktion über einen *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Schritt beweisen. Der Reduktionsschritt während der MPV-Reaktion beinhaltet gemäß des allgemein akzeptierten Mechanismus einen 1.5-Wasserstofftransfer, der über einen sechsgliedrigen Übergangszustand erfolgt, und bei dem das C(1)H des Alkohols auf die Carbonylverbindung übertragen wird. Um die Herkunft des Wasserstoffs, der für die Reduktion des intermediär gebildeten  $\beta$ -Hydroxyketons für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion notwendig ist, zu klären, wurden Reaktionen mit Isobutyraldehyd und 1D-Cyclohexanol durchgeführt (Schema 25). Der isolierte deuterierte 1,3-Diolether **75** wurde  $^1\text{H}$ -NMR spektroskopisch untersucht und mit dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der nicht deuterierten Referenzverbindung **78** verglichen.

## Ergebnisse und Diskussion



Schema 25: Umsetzung von Isobutyraldehyd mit deuteriertem 1D-Cyclohexanol und Darstellung der Referenzverbindung **78**

Die Protonen  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^2$  und  $\text{H}^3$  der nicht deuterierten Vergleichsverbindung **78** besitzen eine Dublettaufspaltung.  $\text{H}^4$  wird als Multiplett detektiert ( $\text{H}^1$ : 3.66 ppm,  $J = 2.6$  Hz,  $\text{H}^2$ : 3.28 ppm,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{H}^3$ : 3.18 ppm,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{H}^4$ : 3.16 – 3.11 ppm) (vgl. Abbildung 5). In der deuterierten Verbindung **75** wird unter der Annahme eines Hydridtransfers vom sekundären Alkohol im Sinne einer MPV-Reduktion ein Deuterium übertragen. Da ein Äquivalent deuterierten Cyclohexanols auch noch für die Veretherung verwendet wird, muss auch an der Stelle von  $\text{H}^4$  in der Vergleichsverbindung ein Deuterium sein. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigt sich dieser Befund durch Wegfall der Signale von  $\text{H}^3$  und  $\text{H}^4$  und der Abnahme der Multiplizität von  $\text{H}^2$  von einem Dublett auf ein Singulett. Tatsächlich zeigt das NMR-Spektrum der Verbindung **75** (vgl. Abbildung 6) ein Dublett für  $\text{H}^1$  und ein Singulett für  $\text{H}^2$  ( $\text{H}^1$ : 3.73 ppm,  $J = 2.3$  Hz,  $\text{H}^2$ : 3.20 ppm). Da Signale für  $\text{H}^3$  und  $\text{H}^4$  nicht detektierbar sind, lässt die Auswertung der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des deuterierten 1,3-Diolethers **75** und der Vergleich mit der Referenzverbindung **78** den Rückschluss zu, dass der beim MPV-Schritt übertragene Wasserstoff quantitativ vom eingesetzten sekundären Alkohol stammt.

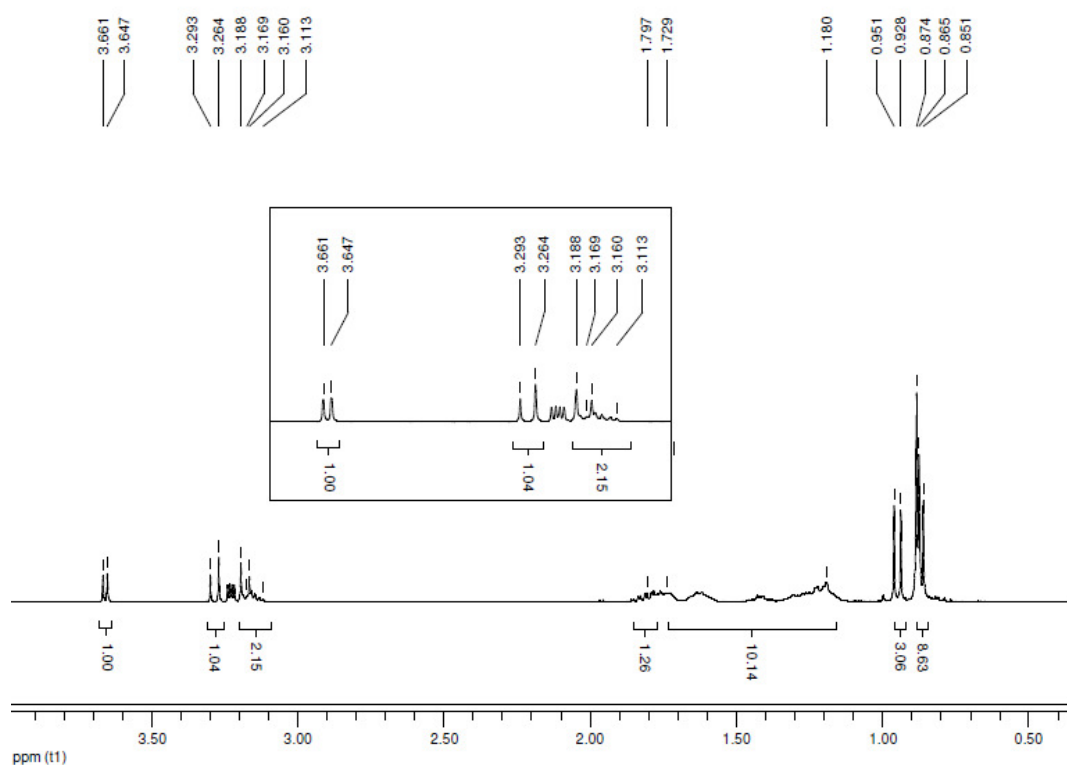


Abbildung 5: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der nicht deuterierten Vergleichsverbindung **78**

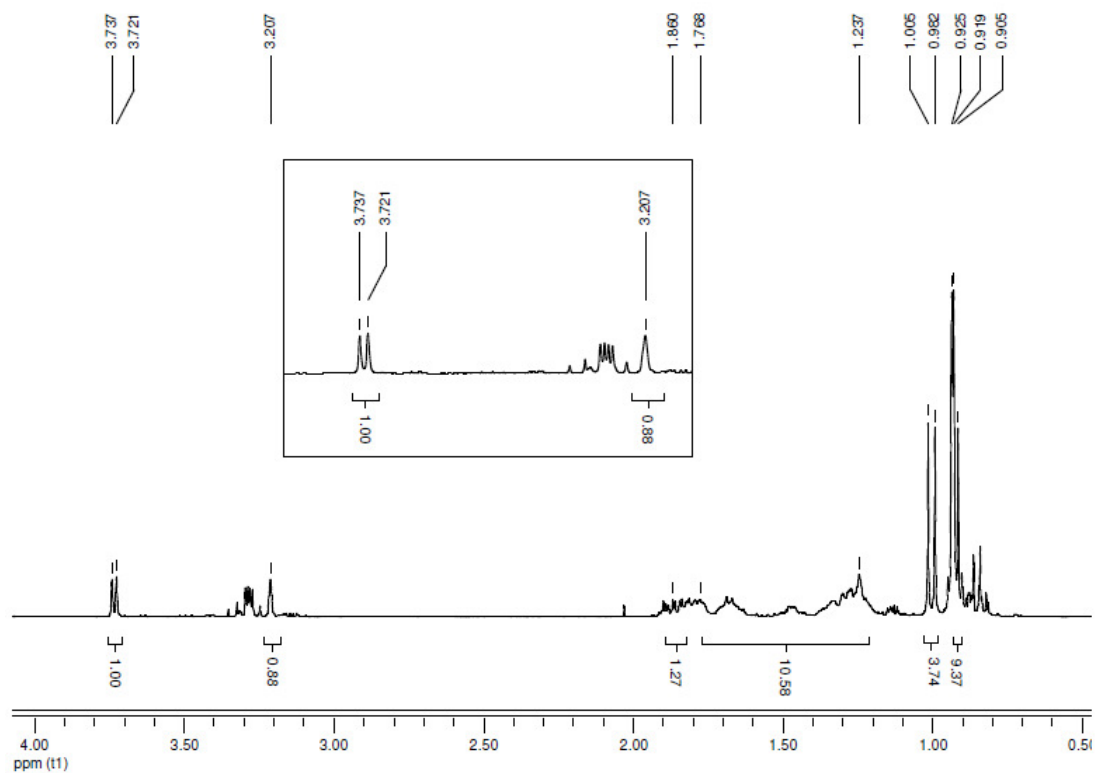
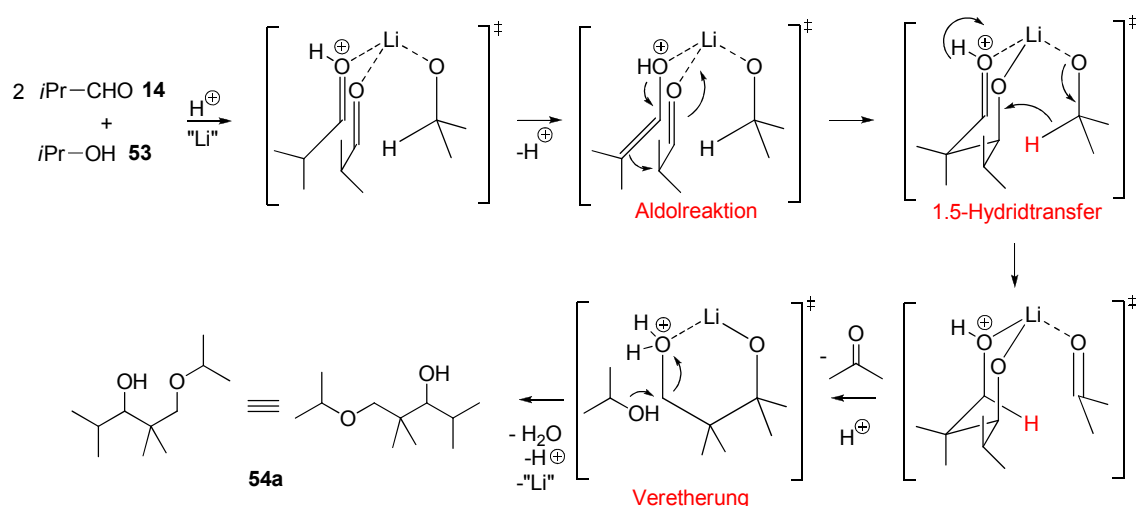


Abbildung 6: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der deuterierten Verbindung **75**

## Ergebnisse und Diskussion

Der in der Aldoladdition entstehende  $\beta$ -Hydroxyaldehyd wird durch das übertragene Deuterium reduziert und anschließend durch deuteriertes Cyclohexanol verethert. In diesem Reduktions-Oxidations-Schritt wird der zugesetzte sekundäre deuterierte Alkohol zum Keton oxidiert. Mit Hilfe der NMR-spektroskopischen Untersuchungen konnte außerdem nur ein Diastereomer detektiert werden. Der 1.5-Wasserstofftransfer verläuft somit hochdiastereoselektiv.

Diese Beobachtung führte zur Formulierung eines geometrisch definierten Übergangszustandes, der Angriffe aufgrund der räumlichen Anordnung der Moleküle nur aus einer festgelegten Position zulässt und damit die hohe Diastereoselektivität begünstigt (Schema 26).



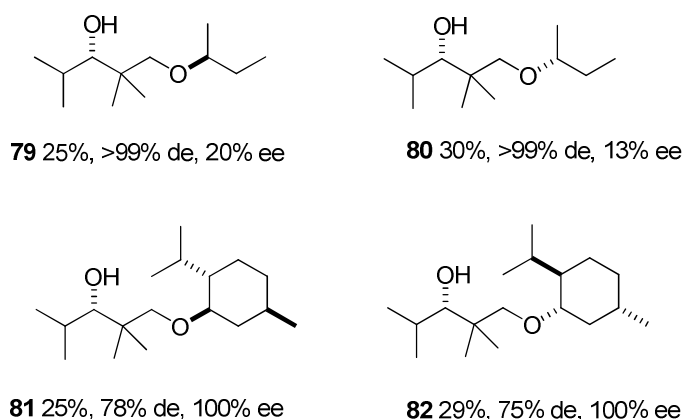
Schema 26: Postulierter Reaktionsmechanismus der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion

Der mögliche Mechanismus startet mit der Koordination der beiden Isobutrylaldehydmoleküle und einem Isopropanolmolekül an Lithium. Durch ein Proton im sauren Reaktionsmilieu verläuft eine sauerkatalysierte Aldolreaktion der beiden Aldehyde zum Aldol, das weiterhin an Lithium koordiniert ist. In einem weiteren Reaktionsschritt, der vermutlich parallel oder zumindest in zeitlich kurzem Abstand verläuft, wird ein Hydrid vom Isopropanolat auf das Kohlenstoffatom der Aldehydgruppe des Aldols übertragen. Dieser 1.5-Wasserstofftransfer ist der Schlüsselschritt der *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reduktion. Dabei wird Isopro-

panol selbst zu Aceton oxidiert. Anschließend greift ein weiteres Molekül Isopropanol das Kohlenstoffatom, auf das das Hydrid übertragen wurde, nucleophil unter Ausbildung eines Ethers und Eliminierung von Wasser an. Als Produkt wird der 1,3-Diolether **54a** erhalten.

### 4.2 Enantioselektive Tandem-Aldol-*Meerwein-Verley-Ponndorf*-Reaktion

Nach den in Kapitel 5.1 vorgestellten Resultaten lag es nahe, anstelle der bisher verwendeten achiralen sekundären Alkohole chirale Alkohole einzusetzen. Bei Verwendung von optisch reinem (*S*)- bzw. (*R*)-Butanol und (-)- bzw. (+)-Menthol in vier separaten Experimenten wurden die entsprechenden Ether **79-82** mit 25-30% Ausbeute isoliert (Schema 27).



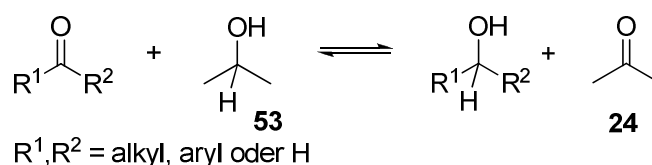
Schema 27: Ausbeuten und Selektivitäten der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion mit chiralen sekundären Alkoholen

Die auftretenden geringeren Enantio- und Diastereoselektivitäten (**79**, **80**: 20% ee, 13% ee; **81**, **82**: 78% de, 75% de) werden auf eine partielle Racemisierung bzw. Epimerisierung der eingesetzten chiralen Alkohole zurückgeführt. Die Ursache liegt höchstwahrscheinlich im Reduktionsschritt. Ein Äquivalent des chiralen Alkohols wird zur Reduktion verwendet und dabei selbst oxidiert, während ein weiteres Äquivalent des chiralen Alkohols für die Veretherung zur Verfügung steht. Während der komplexen Oxidations- und Reduktionsschritte der Reaktion ist es möglich, dass bereits oxidierte Alkohol über eine einfache MPVO-

## Ergebnisse und Diskussion

Reaktion wieder reduziert wird, dabei ein Stereozentrum im Alkohol racemisiert und dann die Veretherung eingeht. Nachteilig ist zudem, dass ein Äquivalent wertvollen chiralen Alkohols zum Keton oxidiert wird und damit nicht mehr für die Reaktion zur Verfügung steht.

Die Ausbeuten der isolierten Ether **54-58** (Schema 22) und **79-82** (Schema 33) stehen im Zusammenhang mit der Wahl der sekundären Alkohole, die als Reduktionsmittel dienen. Die höchsten Ausbeuten wurden beim Einsatz von Cyclopentanol erhalten (68-86%). Dagegen konnten die entsprechenden Menthylether mit weniger als 25% isoliert werden. Dieser Trend korrespondiert mit den Oxidationsenthalpien, die für verschiedene Alkohole gemessen wurden. *Harada et al.* beschreiben die Oxidationsenthalpien  $\Delta\Delta H$  von Alkoholen als die Reaktionsenergie der MPVO-Reaktion [63] (Schema 28). Die Reaktion benötigt Energie, weshalb  $\Delta\Delta H$  meist positive Werte annimmt (Tabelle 1). Die MPVO-Reaktion wird als Gleichgewichtsreaktion beschrieben, bei der die Lage des Gleichgewichts und damit die Fähigkeit zur Wasserstoffübertragung von der Oxidationsenthalpie des sekundären Alkohols abhängig ist.

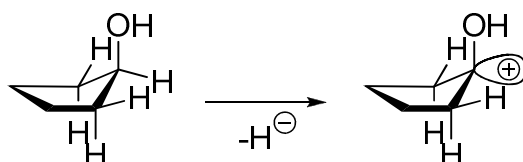


Schema 28: Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer-Reaktion am Beispiel von Isopropanol

Tabelle 1: Oxidationsenthalpien verschiedener Alkohole bei der MPVO-Reaktion [63]

Alkohol	Oxidationsenthalpie $\Delta\Delta H$ (kJ/mol)	Alkohol	Oxidationsenthalpie $\Delta\Delta H$ (kJ/mol)
Methanol	93.0	2-Butanol	54.5
Ethanol	64.1	1-Pentanol	66.2
1-Propanol	64.2	2-Pentanol	54.7
2-Propanol	55.7	Cyclopentanol	45.2
1-Butanol	70.6	Benzylalkohol	63.6

Mit Hilfe der von *Harada* et al. beschriebenen Oxidationsenthalpien können folgende Aussagen gemacht werden: Die Oxidationsenthalpien sekundärer Alkohole sind geringer als die der entsprechenden primären Alkohole. Sie sind demnach für die MPVO-Reaktion besser geeignet, weil sie sich leichter oxidieren lassen. Ein weiterer Vorteil für die Aldol-MPV-Reaktion mit sekundären Alkoholen ist, dass die Bildung von Aldehyden, die bei der Oxidation primärer Alkohole entstehen und unerwünschte Nebenreaktionen eingehen können, vermieden wird. Für die nicht asymmetrische Tandem-Aldol-MPV-Reaktion wurden daher die sekundären Alkohole Isopropanol und Cyclopentanol verwendet. Die höheren Ausbeuten bei der Verwendung von Cyclopentanol im Vergleich zu Isopropanol kann durch die geringere Oxidationsenthalpie von Cyclopentanol erklärt werden. Als Grund dafür wird die Bildung eines stabilisierten Cyclopentylkations nach der Abgabe des  $\alpha$ -Wasserstoffs beschrieben. Die Ursache der Stabilisierung liegt in einer Hyperkonjugation des s-Orbitals des Wasserstoffs am  $\beta$ -Kohlenstoffatom mit dem unbesetzten p-Orbital des  $\alpha$ -Kohlenstoffatoms, die durch die besondere Konformation des Fünfrings ermöglicht wird und dem +M-Effekt des Sauerstoffs (Schema 29).

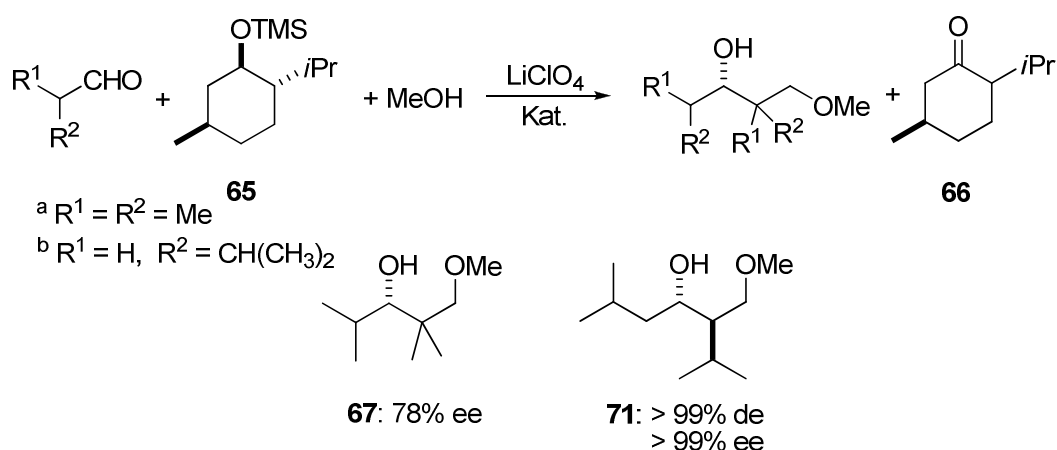


Schema 29: Wasserstoffabstraktion am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom von Cyclopentanol

Primäre Alkohole haben eine hohe Oxidationsenthalpie und sind daher weniger für den MPV-Reaktionsschritt geeignet. Diese Beobachtung floss in Überlegungen für die Planung einer enantioselektiven Tandem-Aldol-MPV-Reaktion ein. Nachdem die Reaktion mit chiralen sekundären Alkoholen mit geringen Diastereo- bzw. Enantioselektivitäten zu 1,3-Diolethern führte, sollte ein Konzept für einen neuen Reaktionsweg erarbeitet werden. Die folgenden Überlegungen sind dazu notwendig: Der eingesetzte sekundäre Alkohol übernimmt bisher drei Funktionen. Er soll durch seine optische Reinheit hohe Enantioselektivitäten im Produkt induzieren, als Reduktionsmittel für die MPV-Reduktion zur Verfügung

## Ergebnisse und Diskussion

stehen und als Veretherungsäquivalent dienen. Darauf aufbauend wurde ein neues Konzept entwickelt, bei dem diese Funktionen auf zwei Alkohole aufgeteilt werden sollen. Zunächst wird ein chiraler sekundärer Alkohol verwendet, der zwar optisch reine Produkte induzieren, aber selbst nicht für die Veretherung zur Verfügung stehen soll. Aufgrund der geringeren Oxidationsenthalpien sekundärer Alkohole sollte dieser die MPV-Reduktion vollziehen. Andererseits soll ein primärer Alkohol eingesetzt werden, der nur die Veretherung eingeht. Hier bietet sich Methanol mit der höchsten Oxidationsenthalpie und dem geringsten sterischen Anspruch an. Unter diesen Voraussetzungen wurde ein System aus Menthyl-TMS-Ether und Methanol etabliert (Schema 30). Der Vorteil in der Verwendung von (-)- und (+)-Menthol liegt darin, dass diese preiswerte und leicht zugängliche chirale Quellen darstellen.



Schema 30: Enantioselektive Tandem-Aldol-MPV-Reaktion enolisierbarer Aldehyde



Die Isolierung der 1,3-Dioldimethylether **67** und **71** zeigt die unterschiedlichen Chemoselektivitäten von Menthol und Methanol. Sie konkurrieren weder bei der Hydridübertragung, was sich dadurch zeigt, dass der korrespondierende Menthylether nicht isoliert werden konnte, noch bei der Etherbildung. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnten für den  $\alpha$ -verzweigten Isobutyraldehyd Enantioselektivitäten von 78% detektiert werden. Im Fall des  $\alpha$ -unverzweigten Isovaleraldehyds konnte der entsprechende 1,3-Dioldimethylether **71** sogar enantiomerenrein dargestellt werden. Desweiteren verlief die Reaktion hoch diastereoselektiv ( $de > 99\%$ ). Am Beispiel der Verbindung **71**, die hoch *anti*-diastereoselektiv gebildet wurde, wird im Kapitel 5.2.6 das Verfahren zur Bestimmung der relativen Konfiguration gezeigt werden. Im Anschluss wird in Kapitel 5.2.7 anhand der Verbindung **67** die Bestimmung der absoluten Konfiguration erläutert. Beides ist wichtig, um ein tieferes mechanistisches Verständnis für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion zu gewinnen. Die Ausbeuten, die in den Versuchen der Schema 30 erzielt wurden, liegen nur bei sehr geringen 2-6%. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde die Reaktion optimiert, um sowohl die Ausbeuten als auch die Selektivitäten zu erhöhen. Die Ergebnisse zur Optimierung der Reaktion werden im nächsten Kapitel vorgestellt. Außerdem wurden zahlreiche neue Substrate eingesetzt, um die vielfältige Anwendung der asymmetrischen Tandem-Aldol-MPV-Reaktion zu demonstrieren (Kapitel 5.2.3 und 5.2.4).

### 4.2.1 Optimierung der Komponenten und Reaktionsbedingungen

Während der Promotion wurden umfangreiche Optimierungsarbeiten durchgeführt, die sowohl die eingesetzten Komponenten der enantioselektiven Tandem-Aldol-MPV-Reaktion betreffen als auch Rahmenbedingungen wie Temperatur und Lösungsmittel. Zur besseren Übersicht erfolgt folgende Aufteilung für die Darstellung der Optimierungsarbeiten nach Komponenten und Rahmenbedingungen:

- i. Carbonylkomponente
- ii. Chiraler sekundärer Alkohol

## Ergebnisse und Diskussion

- iii. Primärer Alkohol
- iv. Lewissäure
- v. Protische Säure bzw. Säurederivate
- vi. Lösungsmittel
- vii. Temperatur

### i. Carbonylkomponente

In der Tandem-Aldol-*Meerwein-Verley-Ponndorf*-Reaktion konnten erfolgreich verschiedene  $\alpha$ -verzweigte und  $\alpha$ -unverzweigte Aldehyde eingesetzt werden, die in Abbildung 7 dargestellt sind.

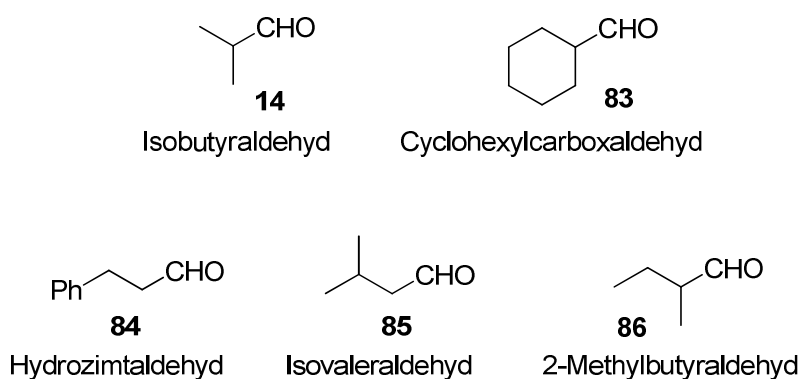
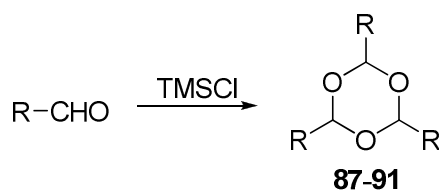


Abbildung 7: Für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion verwendete enolisierbare Aldehyde

Neben den freien Aldehyden wurden auch Trioxane eingesetzt, die leichter handhabbar und über längere Zeit stabil sind. Sie lassen sich leicht aus den entsprechenden frisch destillierten Aldehyden und katalytischen Mengen  $TMSCl$  als Feststoffe darstellen (Schema 31, Tabelle 2) [64].



Schema 31: Reaktionsbedingungen: 0.001 mol%  $TMSCl$ , 16h

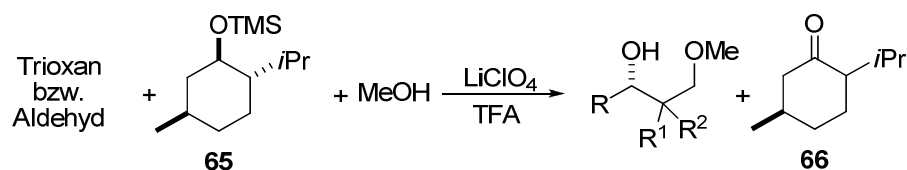
Tabelle 2: Synthese der Trioxane aus den Aldehyden

Eintrag	R	Verbindung	Ausbeute
1	<i>i</i> Pr	<b>87</b>	96%
2	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>88</b>	87%
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	<b>89</b>	79%
4	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>90</b>	12%
5	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>91</b>	17%

Die Trioxane von Isobutyraldehyd **14** und Cyclohexyaldehyd **83** können nach der Kristallisation als saubere Trioxane isoliert werden, die für weiterführende Reaktionen eingesetzt werden können. Im Fall von Hydrozimtaldehyd **84** erhält man das saubere Produkt nach einer säulenchromatographischen Reinigung. Die Trioxane **90** und **91** wurden in viel geringeren Ausbeuten aus einem komplexen Reaktionsgemisch isoliert, wobei die Reinigung über eine Säulenchromatographie nur mit sehr unpolaren Laufmittelgemischen und nicht vollständig möglich ist. Der Aufwand für die Synthese des Trioxans steht in diesen Fällen in keinem Verhältnis zur Aufwandserleichterung während der Umsetzung in der Tandem-Aldol-MPV Reaktion. Aus diesem Grund wurde für die Verbindungen **90** und **91** auf die frisch destillierten freien Aldehyde **85** und **86** zurückgegriffen.

Die Trioxane **87-89** wurden aufgrund ihrer Stabilität und leichten Handhabung während der umfangreichen Optimierungsarbeiten eingesetzt. Trioxane sind säurelabil und zerfallen unter den Reaktionsbedingungen der TA-MPV-Reaktion zu den entsprechenden Aldehyden. Im Vergleich zu den freien Aldehyden reagieren sie in gleichen bzw. leicht erhöhten Ausbeuten (Schema 32 und Abbildung 8). Da die Ausbeuten nicht signifikant abweichen, wurde bei der Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen in der enantioselektiven TA-MPV-Reaktion zur Vereinfachung der Reaktion wieder auf die frisch destillierten Aldehyde zurückgegriffen.

## Ergebnisse und Diskussion



Schema 32: Reaktionsbedingungen für die Optimierung der Aldehydkomponente: 10 mol% TFA, 250 mol% LiClO<sub>4</sub>, RT, 2h

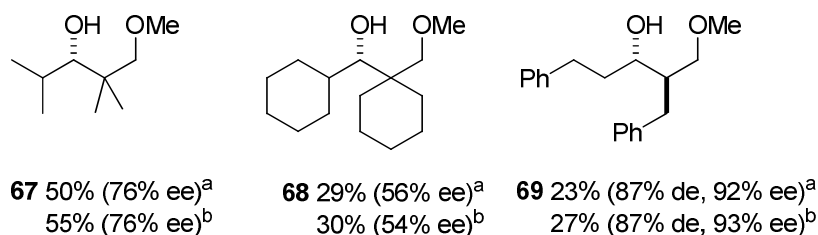


Abbildung 8: Ausbeuten und Selektivitäten chiraler 1,3-Diolmetylether: <sup>a</sup> frisch destillierter Aldehyd, <sup>b</sup> Trioxan als Carbonylkomponente

Um zu hochfunktionalisierten 1,3-Diolethern zu gelangen, wurden neben aliphatischen auch sauerstofffunktionalisierte und ungesättigte Aldehyde eingesetzt (Abbildung 9), deren hochfunktionalisierte Produkte wichtige Vorläufermoleküle für die Naturstoffsynthese darstellen würden.

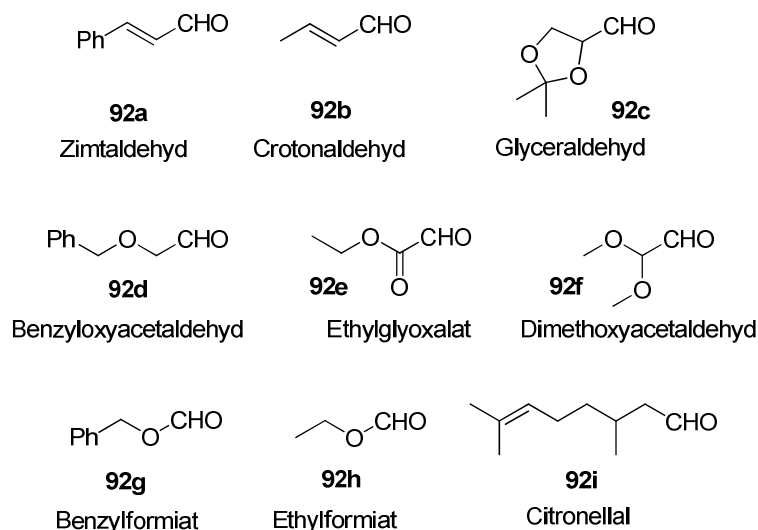


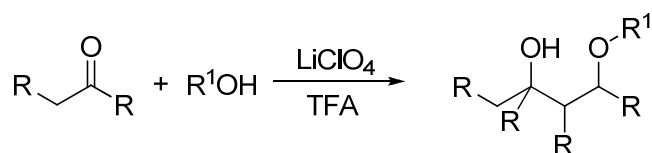
Abbildung 9: Für die TA-MPV-Reaktion verwendete funktionalisierte Aldehyde

In keiner der mit den Aldehyden **92a-i** durchgeführten Reaktionen konnte der gewünschte 1,3-Diolether isoliert werden. Ungesättigte Aldehyde reagieren sehr

heftig unter Bildung eines komplexen Reaktionsgemisches. Wegen der Doppelbindungen werden eine große Anzahl an Nebenreaktionen ermöglicht, die die Reaktionsführung in die gewünschte Richtung verhindert. Die Isolierung der gewünschten sauerstofffunktionalisierten 1,3-Diolether war nicht möglich.

Sauerstoffhaltige Aldehyde reagieren unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht. Ursache ist vermutlich die Koordination sauerstoffhaltiger Verbindungen an  $\text{LiClO}_4$  und die damit verbundene Inaktivierung der Lewissäure. Eine Reaktion zum 1,3-Diolether ist somit nicht mehr möglich. Sowohl Homo-Tandem-Aldol-MPV-Reaktionen mit enolisierbaren funktionalisierten Aldehyden als auch Cross-Tandem-Aldol-MPV-Reaktionen mit Isobutyraldehyd als En-Komponente und einem funktionalisierten Aldehyd als Carbonylkomponente führten nicht zum Erfolg. Diese Tendenz zeigte sich bei allen Umsetzungen mit sauerstofffunktionalisierten Carbonylkomponenten und sauerstoffhaltigen Lösungsmitteln.

Neben Aldehyden wurden auch Ketone als Carbonylkomponente eingesetzt. Sie sollten zu Produkten führen, die ein weiteres quaternäres Kohlenstoffzentrum aufweisen. Somit wäre ein Zugang zu noch höher substituierten Aldehyden gegeben (Schema 33). Ketone gehen im Reaktionssystem  $\text{LiClO}_4/\text{TFA}$  allerdings keine Reaktion ein. Die Carbonylaktivität ist im Vergleich zu Aldehyden stark vermindert und steht einer Enolatbildung unter diesen Reaktionsbedingungen im Weg. Es wurden unter anderem Versuche mit Aceton **24**, Pentan-3-on **43**, Dihydroxyaceton **93** und Cyclohexanon **76** durchgeführt.



Schema 33: Konzept für eine TA-MPV-Reaktion mit Ketonen als Carbonylkomponente

Da Ketone keine Reaktivität zeigen, wurden aktivierte  $\beta$ -Ketoester mit einer höheren Carbonylaktivität eingesetzt. Diese wurden im Arbeitskreis *Mahrwald* sehr erfolgreich als Carbonylkomponente in der lösungsmittel- und katalysatorfreien

## Ergebnisse und Diskussion

Aldoladdition von aktivierten Aldehyden an 1,3-Dicarbonylkomponenten eingesetzt [65]. Abbildung 10 zeigt die für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion verwendeten  $\beta$ -Ketoester **94-96** und Acetylaceton **94**.

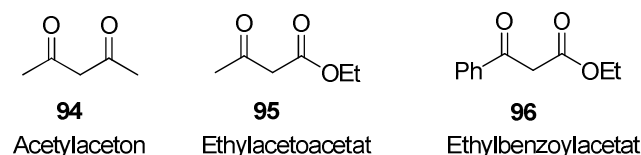


Abbildung 10: Für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion verwendete  $\beta$ -Ketoester und Acetylaceton

Trotz erhöhter Carbonylaktivität reagieren die gezeigten 1,3-Dicarbonylkomponenten unter den Bedingungen nicht. Über mehrere Tage konnten nur die Edukte dünnschichtchromatographisch detektiert werden. Weitere Umsetzungen mit Ketonen oder  $\beta$ -Ketoestern wurden verworfen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion aliphatische Aldehyde bzw. ihre Trioxane in guten Ausbeuten und Selektivitäten zu den entsprechenden 1,3-Diolmethylethern umgesetzt werden können. Aldehyde mit freien oder geschützten Sauerstofffunktionalitäten, Ketone und  $\beta$ -Ketoester gehen die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion nicht ein.

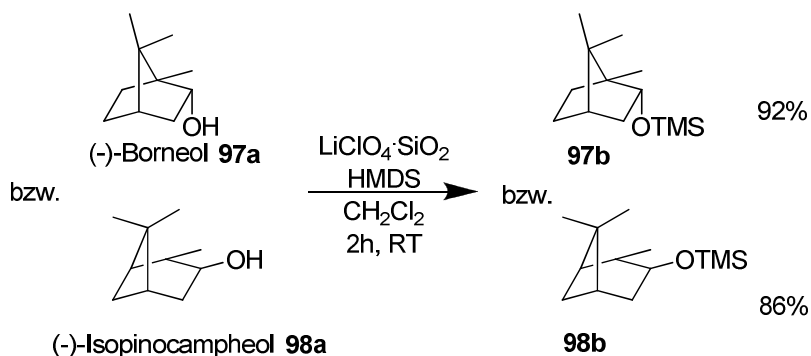
### ii. Optimierung chiraler sekundärer Alkohol als Hydridendonoren

Während der Optimierungsarbeiten wurden chirale Substanzen, die bestimmte Anforderungen erfüllen müssen, als potenzielle Hydridendonoren getestet. Sie sollten idealerweise eine chirale Umgebung erzeugen, sekundäre Alkohole sein, einen leichten Zugang zu beiden Enantiomeren ermöglichen und im Labor einfach handhabbar sein. Aufgrund der Atomökonomie und wirtschaftlichen Aspekten soll die chirale Komponente dem Chiralitätstransfer und der Reduktion dienen, aber nicht in die Veretherung eingehen. Besondere Aufmerksamkeit wurde deshalb auf chirale sekundäre Alkohole gelegt, da sie im MPV-Reduktionsschritt aufgrund ihrer geringeren Oxidationsenthalpie gegenüber primären Alkoholen besser reagieren. Zur leichteren Orientierung wird dieser Abschnitt in folgende Klassen getesteter chiraler Substanzen unterteilt:

- a. Terpene
- b. Steroide
- c. Menthol und optisch aktive Mentholisomere
- d. Menthyl-Derivate.

## a. Terpene

Neben Menthol als Monoterpen-Alkohol wurden weitere typische Terpenalkohol-Vertreter untersucht, die in Schema 34 dargestellt sind. Die Umsetzung der freien Alkohole verlief ohne Erfolg. Da sich in der Mentholreihe der Menthyl-TMS-Ether bewährt hat, wurden die Borneyl-TMS-Ether **97b** und der Isopinocampheyl-TMS-Ether **98b** hergestellt [66] .



Schema 34: Silylierung von (-)-Borneol **97a** und (-)-Isopinocampheol **98a**

Die anschließende Umsetzung in einer Tandem-Aldol-MPV-Reaktion führte vermutlich aufgrund der sauren Reaktionsbedingungen zum Zerfall des TMS-Ethers. Die Bildung von Borneol und Isopinocampheol aus ihren TMS-Ethern konnte dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Die gewünschten 1,3-Diolether wurden auch nach mehreren Tagen Reaktionszeit und Erhöhung der Ansatztemperatur auf 50 °C nicht gebildet. Eine mögliche Ursache könnte die größere sterische Abschirmung des C(1)H durch das substituierte Brückenkopfatom der Monoterpenalkohole sein. Die Hydrid-Abstraktion und Oxidation des Alkohols zum Keton im MPV-Schritt wird somit erschwert. Diese Vermutung konnte experimentell unterstützt werden, da weder Tandem-Aldol-

## Ergebnisse und Diskussion

MPV-Produkte noch Oxidationsprodukte von Borneol bzw. Isopinocampheol detektiert werden konnten.

### b. Steroide

Neben den Terpen-Monoalkoholen als leicht zugängliche chirale sekundäre Alkohole wurden auch Alkohole aus der Steroidreihe getestet. Steroide sind natürlich vorkommende Derivate des Kohlenwasserstoffs Steran. Das Steran Grundgerüst allein besitzt sechs Stereozentren (Abbildung 11), dazu kommen Stereozentren an Funktionalitäten im entsprechenden Steroid. Für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion wurden die kommerziell leicht zugänglichen Steroide Testosteron **99** und 17 $\beta$ -Estradiol **100** verwendet (Abbildung 11). Beide Steroidmoleküle zeichnen sich durch einen sekundären Alkohol am D-Fünfring aus. Diese strukturelle Eigenschaft ist besonders vorteilhaft, da in der achiralen Tandem-Aldol-MPV-Reaktion bei der Reduktion mit dem strukturverwandten Cyclopentanol gute Ergebnisse erzielt werden konnten. Testosteron und Estradiol besitzen neben den sekundären Alkoholen am D-Fünfring weitere Sauerstofffunktionalitäten bzw. ungesättigte Systeme, die sich in vorherigen Untersuchungen zur Tandem-Aldol-MPV-Reaktion als nachteilig erwiesen haben. Da sich diese Funktionalitäten räumlich entfernt vom sekundären Alkohol, der für den MPV-Schritt relevant ist, befinden, könnten die Steroide als mögliche Hydridendonoren eingesetzt werden.



Abbildung 11: Steroide als chirale sekundäre Alkohole für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion

Testosteron **99** und 17 $\beta$ -Estradiol **100** wurden sowohl als freie Alkohole als auch als TMS-geschützte Ether eingesetzt. Wie in der Reihe der Mono-Terpenalkohole konnte auch hier keine Reaktivität festgestellt werden. Die Bil-



dung des erwarteten Tandem-Aldol-MPV-Produkts oder Oxidationsprodukte der Steroide, die auf einen Hydridtransfer hindeuten, konnte nicht beobachtet werden. Ursache könnten eine zu große sterische Abschirmung und die vorhandenen Funktionalitäten im Steroid-Molekül sein. Vor allem Sauerstoffunktionalitäten und Doppelbindungen wirken sich negativ auf die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion aus.

### c. Menthol und seine Isomere

Menthol ist ein Mono-Terpenalkohol mit drei substituierten Stereozentren. Neben dem leicht zugänglichen (-)-Menthol existieren 7 weitere Isomere (Abbildung 12).

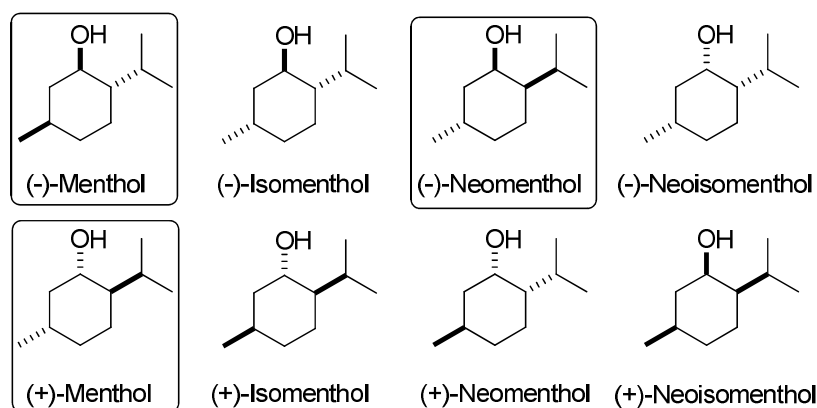
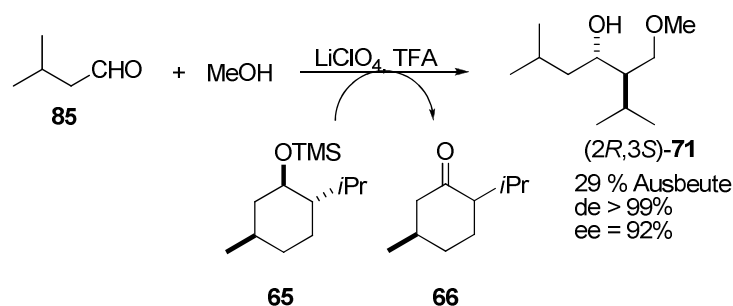


Abbildung 12: Isomere von Menthol

(-)-Menthol weist zusammen mit Methanol unter den Reaktionsbedingungen der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion eine sehr hohe Chemoselektivität auf. Beide Alkohole sind formal in der Lage als Reduktionsmittel zu reagieren und zur Veretherung zur Verfügung zu stehen. Methanol wird aufgrund der sehr hohen Oxidationsenthalpie im MPV-Schritt nicht zu Formaldehyd oxidiert und geht als primärer Alkohol selektiv die Veretherung ein. Menthol als sekundärer Alkohol und mit einer geringeren Oxidationsenthalpie wirkt im MPV-Schritt als Reduktionsmittel, wobei es selbst oxidiert wird. Aufgrund der Chiralität von Menthol kann im Schritt der Aldolbildung und des Hydridtransfers im geometrischen Übergangszustand Chiralität übertragen werden, was in Kapitel 5.2.5 näher dis-

## Ergebnisse und Diskussion

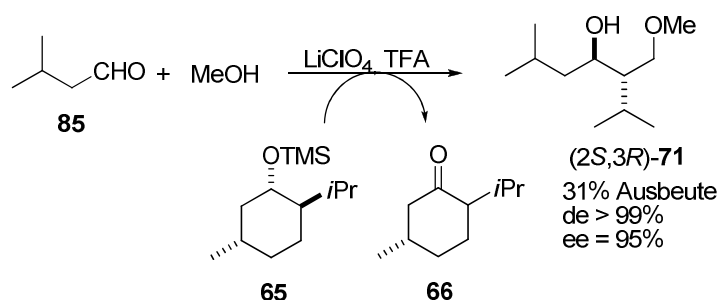
kutiert wird. In Folge dessen kommt es zur enantioselektiven Bildung von optisch aktiven 1,3-Dioldimethylethern. Als Beispielreaktion wird in Schema 35 die Umsetzung von Isovaleraldehyd **85** mit Menthyl-TMS-Ether **65**, trockenem Methanol, getrocknetem  $\text{LiClO}_4$  und katalytischen Mengen Trifluoressigsäure vorgestellt. In der enantioselektiven Tandem-Aldol-MPV-Reaktion wurde der Einsatz des TMS-Menthylethers etabliert, da sich die Reaktionszeit bei Verwendung von ungeschütztem Menthol von 2h auf fünf Tage erhöht. Allerdings können auch nach fünf Tagen nur Spuren des gewünschten 1,3-Dioldimethylethers im Dünnschichtchromatogramm detektiert werden. Auch nach längerer Reaktionszeit, können die Ausbeuten, die durch den Einsatz von Menthyl-TMS-Ether erzielt werden, mit freiem Menthol nicht reproduziert werden. Ursache ist vermutlich die Abpaltung der TMS-Gruppe durch Protonen der Trifluoressigsäure und damit der Entstehung einer reaktiveren Spezies von Menthol, die leichter an Lithium koordiniert als nicht silyliertes Menthol. Für alle weiteren Umsetzungen wurde daher der entsprechende (-)-Menthyl-TMS-Ether verwendet. Der in der Beispielreaktion isolierte 1,3-Dioldimethylether **71** wurde mit enorm hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten ( $\text{de} > 99\%$ ,  $\text{ee} > 92\%$ ) gebildet (Schema 35).



Schema 35: Darstellung des (2*R*,3*S*)-1,3-Diol-methylether **71** mit (-)-Menthyl-TMS-Ether

NMR-spektroskopische Untersuchungen (vgl. Kapitel 5.2.6 und Kapitel 5.2.7) des zyklischen Acetals der Verbindung **71** beweisen die hoch selektive Bildung des *anti*-Isomers. Mit Hilfe  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischer Untersuchungen der (*R*)- und (*S*)-Mosherester der Verbindung **71** konnte gezeigt werden, dass selektiv der (2*R*,3*S*)-1,3-Diol-methylether **71** entstanden ist. Dagegen wird die Bildung der entsprechenden (2*S*,3*R*)-1,3-Diol-methylether durch Verwendung des (+)-

Menthyl-TMS-Ethers initiiert. Die entsprechende Umsetzung von Isovaleraldehyd mit (+)-Menthyl-TMS-Ether **65** unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen führte zur Bildung des (2*S*,3*R*)-1,3-Diol-methylethers **71** in vergleichbaren Diastereo- und Enantioselektivitäten sowie Ausbeuten (Schema 36).



Schema 36: Darstellung des (2*S*,3*R*)-1,3-Diol-methylether mit (+)-Menthyl-TMS-Ether

Damit konnte gezeigt werden, dass durch die Wahl von (+)- oder (-)-Menthyl-TMS-Ether die Bildung des (2*R*,3*S*)- oder (2*S*,3*R*)-1,3-Diol-methylethers **71** selektiv gesteuert werden kann und darüberhinaus nur ein Diastereomer gebildet wird. Dies stellt ein sehr wertvolles Werkzeug für die asymmetrische Synthese dar, da aufwendige Diastereomeren- und Racematspaltungen vermieden werden können. Die detaillierten Selektivitäten und Ausbeuten der (*S*)- bzw. (*R*)-1,3-Diolmethylether werden in Kapitel 5.2.5 diskutiert.

In Kapitel 5.2.5 wird außerdem ausführlich dargestellt, wie Menthol im Übergangszustand die chirale Umgebung erzeugt, die für die Selektivitäten des Hydridtransfers im MPV-Schritt verantwortlich ist. Dabei wird Menthol selbst zum Menthon oxidiert, welches zur Bestätigung des Mechanismus experimentell nachgewiesen werden konnte. Erstaunlicherweise wurden im Dünnschichtchromatogramm zwei Punkte im Laufbereich von Menthon detektiert. Nach der Isolierung, der NMR-spektroskopischen Untersuchung und dem Vergleich der gemessenen Spektren mit Literaturspektren konnten die beiden Verbindungen als (-)-Menthon und (+)-Isomenthon identifiziert werden [67, 68]. Zur Absicherung der Ergebnisse wurden Drehwerte der beiden isolierten Isomere des Menthons und der kommerziell erhältlichen Vergleichsverbindungen (-)-

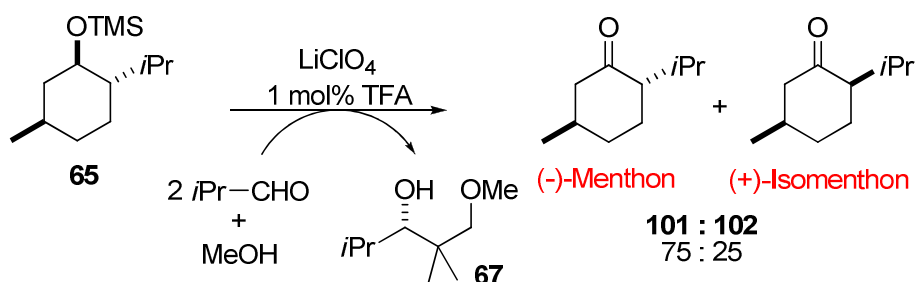
## Ergebnisse und Diskussion

Menthon und (+)-Menthon gemessen und mit den Literaturdrehwerten verglichen [69] (Tabelle 3).

Tabelle 3: Drehwertmessung Menthonisomere,  $c = 1.0 \text{ g/100ml}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Isomer	$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ Literatur [69]	$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ Vergleich	$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ Probe
(-)-Menthon	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -28.5^\circ$	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -28.0^\circ$	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27.8^\circ$
(+)-Menthon	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +28.1^\circ$	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +29.9^\circ$	
(+)-Isomenthon	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +93.2^\circ$		$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +62.6^\circ$

Die gemessenen Drehwerte der Vergleichsverbindungen (-)- und (+)-Menthon stimmen mit den beschriebenen Literaturwerten überein [69], was die Entstehung von (-)-Menthon und (+)-Isomenthon bestätigt. Der geringere gemessene Drehwert für (+)-Isomenthon wird auf geringe Verunreinigung mit (-)-Menthon zurückgeführt. Die Trennung beider Isomere ist aufgrund der geringen Polaritätsunterschiede und der damit aufwendigen säulenchromatographischen Trennung schwierig. Die Entstehung von (+)-Isomenthon neben dem erwarteten (-)-Menthon zeigt, dass während der Reaktion eine Epimerisierung, vermutlich über ein Enolat, auftritt, wobei sich im Menthon nur die Konfiguration am C(2)-Atom verändert (Schema 37).

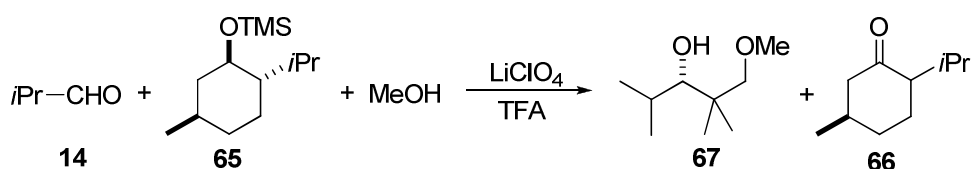


Schema 37: Oxidation des (-)-Menthyl-TMS-Ethers und Epimerisierung des Menthons

Da die Umsetzungen mit (-)- und (+)-Menthyl-TMS-Ether erfolgreich waren und zur Bildung von chiralen 1,3-Dioldimethylethern in moderaten Ausbeuten mit hohen Selektivitäten führten, wurde durch Wahl eines anderen Mentholisomers versucht, die Ausbeuten zu erhöhen. Eine Überlegung bestand darin, die steri-

sche Abschirmung beim Hydridtransfer zu verringern, weshalb (-)-Neomenthol eingesetzt wurde. Das Proton, das übertragen wird, steht bei (-)- und (+)-Menthol auf der gleichen Seite wie die sterisch anspruchsvolle Isopropylgruppe am benachbarten Kohlenstoffatom, wohingegen diese im (-)-Neomenthol *anti* zum Proton an C(1) steht. Die sterische Abschirmung des Protons ist daher geringer. Umsetzungen mit Isobutyraldehyd und dem entsprechenden (-)-Neomenthyl-TMS-Ether unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen führten zur Bildung der erwarteten 1,3-Diolmethylether mit vergleichbaren Enantioselektivitäten. Trotz der scheinbar geringeren sterischen Abschirmung sind die Ausbeuten mit 8-10% um den Faktor 5 geringer als bei der Verwendung von Menthol. Somit scheint der Einfluss der Isopropylgruppe an C(2) nicht entscheidend für den Hydridtransfer zu sein. Ein plausibler Grund für die dramatisch schlechteren Ausbeuten konnte nicht gefunden werden.

Um die optimale Menge Menthyl-TMS-Ether für die Reduktion zu bestimmen, wurde eine Versuchsreihe mit variierender Menge Menthyl-TMS-Ether durchgeführt (Schema 38, Tabelle 4).



Schema 38: Reaktionsbedingung: 100 mol% Aldehyd, 1 mol% TFA, 250 mol%  $\text{LiClO}_4$ , RT, 2h

Tabelle 4: Synthese von (S)-1,3-Diolether **67** mit variabler Menge Menthyl-TMS-Ether **65**

Eintrag	Menthyl-TMS-Ether	Ausbeute
1	1 eq	21%
2	2 eq	35%
3	3 eq	52%
4	5 eq	17%
5	10 eq	2%

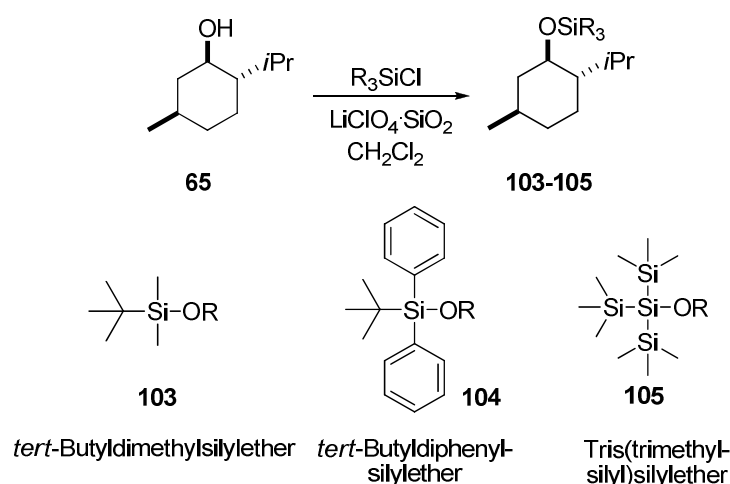
## Ergebnisse und Diskussion

Schon bei Verwendung von einem Äquivalent Menthyl-TMS-Ether ist die Ausbeute um den Faktor 5-10 höher als für die nicht optimierte Tandem-Aldol-MPV-Reaktion mit ungeschütztem Menthol. Um ein optimales Ergebnis für die Ausbeute zu erhalten, sollten jedoch drei Äquivalente Menthyl-TMS-Ether eingesetzt werden.

### d.Menthyl-Derivate

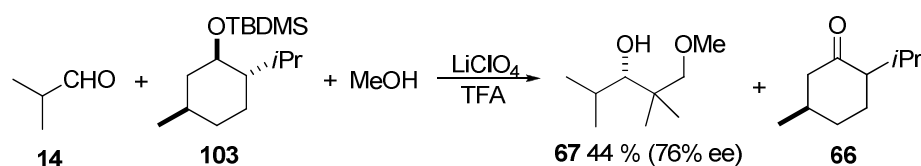
Durch die Verwendung des Menthyl-TMS-Ethers gegenüber dem freien Menthol konnten schon erste Erfolge erzielt werden. Die Reaktionszeiten liegen mit 2h gegenüber Tagen in einem praktikablen Bereich, und die Ausbeuten sind im Gegensatz zu freiem Menthol um den Faktor 10 höher. Die erhöhte Aktivität des Menthyl-TMS-Ethers wird auf die Aktivierung von Silylethern durch Lithiumperchlorat zurückgeführt. Es entsteht eine reaktivere Form von Menthol, die besser über das Sauerstoffatom an das Lithium koordiniert und somit in räumliche Nähe zu den ebenfalls koordinierten Aldehydmolekülen gebracht wird.

Während der Optimierungsarbeiten wurden zunächst weitere silylgeschützte Menthyl-Ether hergestellt, um das Spektrum an chiralen Hydridendonoren auf der Basis von Menthol zu erweitern. Schema 39 zeigt die eingesetzten Silylether. Die Umsetzung zu den entsprechenden Menthyl-Silyl-Ethern **103-105** erfolgte mit den Silylchloriden und LiClO<sub>4</sub>/Kieselgel in Dichlormethan.



Schema 39: Darstellung silylgeschützter Menthyl-TMS-Ether

Die Darstellung gelang leicht in guten bis sehr guten Ausbeuten (74%-96%). Für die saure Hydrolyse von Silylgruppen gilt eine einfache Faustregel: Je größer die Substituenten in der Silylschutzgruppe sind, desto größer ist die Stabilität gegenüber Säuren. Für die verwendeten Silylgruppen lässt sich demnach für die Stabilität gegenüber Säuren folgende Reihe formulieren:  $\text{Me}_3\text{Si} < t\text{BuMe}_2\text{Si} < t\text{BuPh}_2\text{Si} < (\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}$ . Die Umsetzung der synthetisierten Silylmenthylether erfolgte mit Isobutyraldehyd unter Standardbedingungen (Methanol,  $\text{LiClO}_4$ , 1 mol% Trifluoressigsäure). Die Menthyl-*tert*-Butyldiphenylsilyl-Ether **104** und Menthyltris(trimethylsilyl)silyl-Ether **105** verbleiben unter diesen Reaktionsbedingungen als stabile Verbindungen. Selbst nach mehreren Tagen konnte im Dünnschichtchromatogramm keine Reaktion beobachtet werden. Nur bei der Reaktion mit Menthyl-TBDMS-Ether wurde der gewünschte 1,3-Diolether **67** isoliert (Schema 40).



Schema 40: Reaktionsbedingungen: 250 mol%  $\text{LiClO}_4$ , 1 mol% TFA, RT, 2h

Der 1,3-Diol-methylether **67** wurde unter diesen Bedingungen mit einer Ausbeute von 44% und 76% ee isoliert. Im Vergleichsansatz mit Menthyl-TMS-Ether wurde die Verbindung **67** mit einer Ausbeute von 50% (76% ee) gebildet. Somit besitzen beide Menthyl-Silyl-Ether eine vergleichbare Reaktivität und die gewünschte Ausbeutesteigerung wurde nicht erreicht. Aus wirtschaftlichen Gründen wurde für alle weiteren Arbeiten Menthyl-TMS-Ether verwendet.

Da mit Hilfe unterschiedlicher Silylether keine weitere Ausbeutesteigerung erzielt werden konnte, wurden andere literaturbekannte Schutzgruppenmodifikationen für den Alkohol im Menthol in Betracht gezogen. Zum Einsatz kamen Schutzgruppen für Alkohole, die in der organischen Synthese häufig verwendet werden. Abbildung 13 zeigt die synthetisierten Mentholderivate **106-111**. Die Trityl-, Methoxymethyl- (MOM) und Tetrahydropyranol-(THP)-Schutzgruppen

## Ergebnisse und Diskussion

sind sehr säurelabil und sollten unter den Reaktionsbedingungen der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion schnell hydrolysieren und ähnlich wie beim Menthyl-TMS-Ether Menthol in einer reaktiveren Form für die Reaktion zur Verfügung stellen. Das benzyl- und acetylgeschützte Menthol, das gegenüber Säuren stabiler ist, wurde ebenfalls getestet.

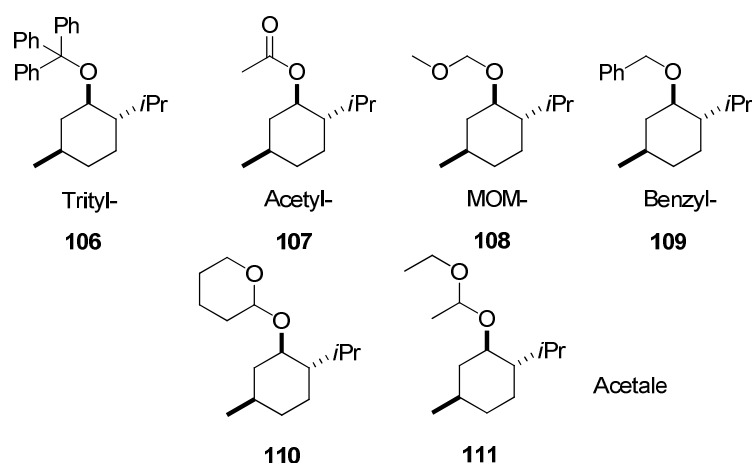


Abbildung 13: synthetisierte Mentholderivate

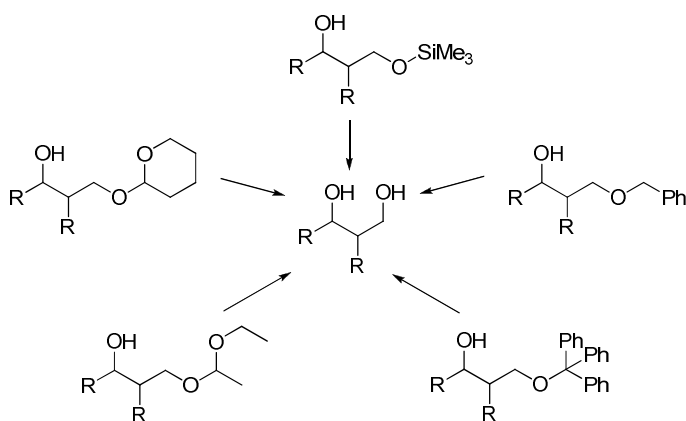
Bei der Umsetzung der Mentholderivate in der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion zeigten Trityl-, Acetyl-, MOM- und Benzyl-geschütztes Menthol keine Reaktivität. Acetale reagierten dagegen heftig unter Zersetzung auch bei tiefen Temperaturen. In keiner Reaktion entstand der gewünschte 1,3-Diol-methylether. Der Ansatz, Menthol durch häufig verwendete Schutzgruppen für Alkohole so zu modifizieren, dass es wie im Fall des Menthyl-TMS-Ethers zu höheren Ausbeuten in der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion führt, hat sich nicht bewährt. Menthyl-TMS-Ether und Menthyl-TBDMS-Ether bleiben die einzigen Menthyl-derivate, mit denen chirale 1,3-Diolmethylether in guten Ausbeuten dargestellt werden konnten.

### iii. Primärer Alkohol

In Vorversuchen konnte für die asymmetrische Tandem-Aldol-MPV-Reaktion gezeigt werden, dass im System Menthol/ Methanol, eine optimale Chemoselektivität auftritt, in dem keinerlei Konkurrenzreaktionen beobachtet werden



können. Während Menthol die chirale Umgebung erzeugt und im MPV-Schritt ein Hydrid überträgt, geht Methanol ausschließlich die Etherbildung ein. Die Tandem-Aldol-MPV-Reaktionen bietet keinen direkten Zugang zu 1,3-Diolen und die entstehenden 1,3-Diol-methylether sind sehr stabile Verbindungen, deren Etherspaltung notwendig ist, um zu den freien 1,3-Diolen zu gelangen. Da die Methyletherspaltung synthetisch anspruchsvoll ist und zum Teil sehr harsche Reaktionsbedingungen erfordert, wurde versucht, die Bildung von Methylethern zugunsten eines leichter spaltbaren Ethers zu variieren. Denkbar wäre der Einsatz von Silanolen, Benzylalkohol, Tritylalkohol, Ethylvinylether und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran. Ein Zugang zu freien 1,3-Diolen aus den entsprechenden Ethern bzw. Acetalen wäre im Vergleich zu den Methylethern leichter möglich (Schema 41).

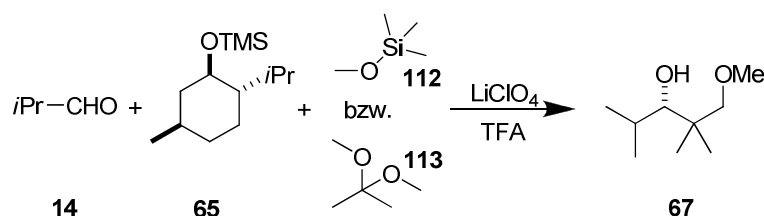


Schema 41: Konzept für den leichteren Zugang zu 1,3-Diolen

Allerdings zeigten die eingesetzten Veretherungs- bzw. Acetalisierungsreagenzien ähnliche Reaktivitäten, wie sie in vorherigen Kapiteln diskutiert wurden. 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und Ethylvinylether reagieren auch bei tiefen Temperaturen heftig unter Zersetzung. Die Isolierung des gewünschten Produkts war nicht möglich. Auf der anderen Seite zeigten Trimethylsilanol, Tritylalkohol und Benzylalkohol während der Umsetzung gar keine Reaktivität. Damit konnte gezeigt werden, dass sterisch anspruchsvolle Alkohole die Etherbildung nicht eingehen. Das liegt vermutlich am kompakten Übergangszustand, in dem Menthol und das intermediär entstehende Aldol an Lithium koordiniert sind. Der etherbildende Alkohol muss möglichst klein, darf aber nicht zu reaktiv sein. Zu diesem

## Ergebnisse und Diskussion

Zweck wurde versucht Methanol zu modifizieren. Dazu wurden TMS-Methylether **112** bzw. 2,2-Dimethoxypropan **113** mit Isobutyraldehyd **14**, Menthyl-TMS-Ether **65**, LiClO<sub>4</sub> und katalytischen Mengen Trifluoressigsäure umgesetzt (Schema 42)



Schema 42: Tandem-Aldol-MPV-Reaktionen mit modifiziertem Methanol

In beiden Ansätzen entstand der entsprechende (S)-1,3-Diol-methylether **67** mit 17% und 21% Ausbeute. Die Ausbeute liegt damit weit unter der Ausbeute, die beim Einsatz von Methanol erzielt werden konnte, sodass Methanol für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion die beste etherbildende Komponente bleibt. Aus diesem Grund wurden Versuche zur Bestimmung der optimalen Menge an Methanol durchgeführt.

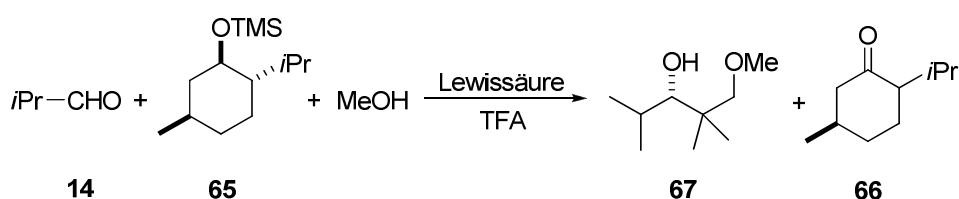
Es hat sich gezeigt, dass Methanol in einer äquimolaren Menge bezüglich des entstehenden Produkts zugegeben werden muss. Ein Überschuss führt zum Einbruch der Ausbeute, vermutlich durch Inaktivierung von  $\text{LiClO}_4$ . Der Versuch, leichter spaltbare 1,3-Diolether mit Silanolen, Benzylalkohol, Tritylalkohol, Ethylvinylether und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran darzustellen, ist fehlgeschlagen. Somit kann ein leichter Zugang zu 1,3-Diolen nur durch die Optimierung der Methyletherspaltung geschaffen werden, deren Beschreibung ausführlich in Kapitel 5.3 erfolgt.

## iv. Lewissäure

Lithiumperchlorat hat sich im Arbeitskreis *Mahrwald* als milde Lewissäure auf verschiedenen Gebieten der organischen Synthese bewährt. Dazu gehören unter anderem die stereo- und regioselektive Alkylierung von Aldehyden, die LiClO<sub>4</sub>/Amin-katalysierten direkten Aldolprozesse, Amin-katalysierte Aldolkon-

densationen und *Prins*-Reaktionen [56, 57, 70, 71, 72] . Auch in der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion wurde in ersten orientierenden Versuchen trockenes Lithiumperchlorat eingesetzt und eine Reaktion zum entsprechenden 1,3-Dioldimethylether in geringer Ausbeute beobachtet. Um die Wahl der Lewisäure systematisch zu optimieren, wurden zunächst unterschiedliche Perchlorate eingesetzt und damit das Kation variiert (Schema 43). Dabei zeigte sich, dass bei Verwendung von  $\text{NaClO}_4$  und  $\text{KClO}_4$  keine Reaktion beobachtet werden konnte und auch die zweiwertigen Perchlorate  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  und  $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$  keine Reaktion eingingen. Die Variation des Anions bzw. die Verwendung verschiedener Lithiumsalze ( $\text{LiCl}$ ,  $\text{LiBr}$ ) führte auch nicht zum Erfolg. Experimentell konnten auch nach einer Reaktionszeit von Tagen nur Edukte detektiert werden.

Eine geringe Reaktivität konnte bei der Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und  $\text{TiCl}_4$  beobachtet werden (Schema 43, Tabelle 5).



Schema 43: Reaktionsbedingungen: 1 mol% TFA, 100 mol% Lewisäure, RT, 2h

Tabelle 5: Ausbeuten der enantioselektiven TA-MPV-Reaktion bei Variation der Lewisäure

Eintrag	Lewisäure	Ausbeute
1	$\text{LiClO}_4$	46%
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	36%
3	$\text{TiCl}_4$	14%

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und  $\text{TiCl}_4$  sind sehr starke und zum Teil giftige Lewisäuren, die aufgrund der Entwicklung von stark ätzenden Gasen schlecht handhabbar sind. Zum Beispiel bildet  $\text{BF}_3$  aufgrund seines unvollständigen Elektronenoktetts mit Elektronenpaardonoren, wie z. B. Wasser, Alkoholen, Ethern und Aldehyden stabile Additionsverbindungen. Die Ursache für die schlechteren Ausbeuten der 1,3-Dioldimethylethern in einer Tandem-Aldol-MPV-Reaktion liegt demnach ver-

## Ergebnisse und Diskussion

mutlich an einer zu starken Koordination eines der Edukte bzw. im Fall von  $\text{BF}_3$  des Diethylethers an das Metallzentrum und damit einer Inaktivierung der Lewisäure. Die besseren Ergebnisse, die mit der milderen Lewisäure  $\text{LiClO}_4$  erzielt werden konnten, sind demnach wahrscheinlich in einer schwächeren Komplexierung der Donoren und damit der leichteren Abspaltung nach der Reaktion begründet.

Lithiumperchlorat ist kommerziell als Trihydrat erhältlich. Allerdings verlaufen Tandem-Aldol-MPV-Reaktionen mit  $\text{LiClO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  ohne Erfolg, weshalb es vor der Reaktion homogenisiert und sorgfältig bei  $120^\circ$  für 10 h im Vakuum getrocknet werden muss. Um die optimale Menge an  $\text{LiClO}_4$  zu ermitteln, wurde eine Versuchreihe mit variierender Menge  $\text{LiClO}_4$  analog der in Schema 43 dargestellten Reaktion angefertigt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Optimierung der Menge  $\text{LiClO}_4$ , Reaktionsbedingungen: 1 mol% TFA, RT, 2h

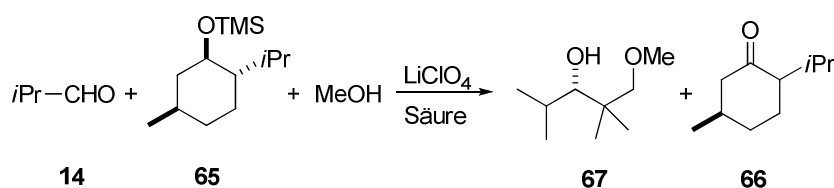
Eintrag	Menge $\text{LiClO}_4$	Ausbeute
1	1 mol%	7%
2	5 mol%	15%
3	10 mol%	28%
4	50 mol%	31%
5	100 mol%	46%
6	250 mol%	61%
7	500 mol%	37%

Die optimale Menge  $\text{LiClO}_4$  liegt bei 250 mol%. Diese wurde auch für alle weiteren Umsetzungen eingesetzt.

### v. Protische Säure bzw. Säurederivate

Per Definition zeichnet sich ein Katalysator dadurch aus, dass er an der Reaktion teilnimmt, nach der Reaktion unverändert vorliegt und er die Reaktion beschleunigt oder verlangsamt, indem er neue Reaktionswege mit veränderten

energetischen Barrieren eröffnet. In Tandem-Aldol-MPV-Reaktionen mit  $\text{LiClO}_4$  als einzig katalytisch wirksamer Komponente wurde keine Reaktion beobachtet. Erst durch Zugabe einer protischen Säure oder eines Säurederivats bildet sich zusammen mit  $\text{LiClO}_4$  ein Katalysatorsystem aus, in dem die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion erfolgreich abläuft. Dieses Katalysatorsystem wird auch durch die ausbleibende Reaktion bei alleiniger Verwendung einer Säure ohne  $\text{LiClO}_4$  bestätigt.  $\text{LiClO}_4$  koordiniert dabei die Reaktionspartner in einem geometrischen Übergangszustand, wohingegen die Säure vermutlich durch freie bzw. frei werdende Protonen ein saures Reaktionsmilieu schafft. In ersten orientierenden Tandem-Aldol-MPV-Reaktionen wurden Weinsäure und Methyltosylat eingesetzt. Die Ausbeuten der isolierten 1,3-Diolether lagen unter 5%. Aus diesem Grund wurden verschiedene, zum Teil starke organische und anorganische *Brønstedt*-Säuren bzw. Säurederivate eingesetzt. Tabelle 7 zeigt den Einfluss der Säuren auf die Ausbeuten (Schema 44).



Schema 44: Reaktionsbedingungen: 10 mol% Säure, 250 mol%  $\text{LiClO}_4$ , RT, 2h

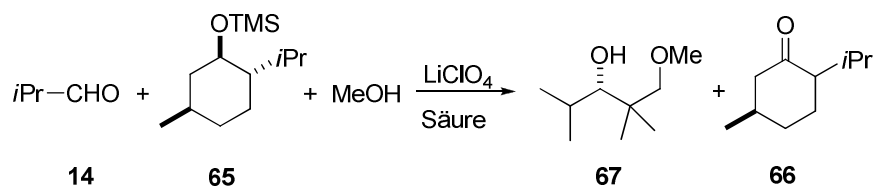
## Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 7: Enantioselektive Tandem-Aldol-MPV-Reaktion mit verschiedenen Säuren bzw. Säurederivaten

Eintrag	Säure	Ausbeute
1	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	61%
2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	60%
3	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Me	50%
4	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	43%
5	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	34%
6	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> SiMe <sub>3</sub>	33%
7	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub>	29%
8	<i>p</i> -TSME	21%
9	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Et	16%
10	[CH(OH)COOH] <sub>2</sub>	5%
11	C <sub>4</sub> F <sub>9</sub> SO <sub>3</sub> H	0%
12	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Li	0%
13	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Li	0%

Die höchsten Ausbeuten konnten mit Trifluoressigsäure und Schwefelsäure erzielt werden, wohingegen die Lithiumsalze der Trifluoressigsäure und der Trifluormethansulfonsäure keine Reaktivität zeigten. Diese Beobachtung zeigt, dass *Brønstedt*-Säuren optimal für die Reaktion sind. In dieser Optimierungsreihe führten sehr starke Säuren zu den besten Ergebnissen. Eine weitere Steigerung der Acidität der eingesetzten Säuren bringt aber nicht zwangsläufig eine Steigerung der Ausbeute mit sich. Zum Beispiel wird bei Verwendung von Nonafluorbutansulfonsäure keine Reaktion beobachtet.

Um die optimale Menge der Säure zu bestimmen, wurden für Trifluoressigsäure und Schwefelsäure Versuchsreihen erstellt und die gezeigten Enantiomerenüberschüsse bestimmt (Schema 45, Tabelle 8).



Schema 45: Reaktionsbedingungen: 250 mol%  $\text{LiClO}_4$ , RT, 2h

Tabelle 8: Optimierung der Menge TFA und  $\text{H}_2\text{SO}_4$

Eintrag	Menge	TFA		$\text{H}_2\text{SO}_4$	
		Ausbeute	ee	Ausbeute	ee
1	1 mol%	50%	76 %	53%	72%
2	5 mol%	47%	76%	46%	63%
3	10 mol%	49%	75%	18%	25 %
4	50 mol%	36%	71%	Zersetzung	
5	100 mol%	25%	63%	Zersetzung	

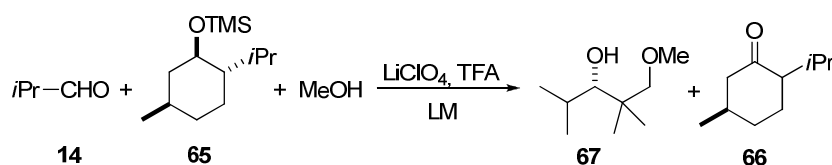
Mit Trifluoressigsäure werden für einen Bereich von 1 mol% - 10 mol% vergleichbare Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten. Bei höheren Konzentrationen nimmt die Ausbeute dagegen stark ab. Das gleiche Ergebnis wurde für Schwefelsäure beobachtet, die ab 50 mol% jedoch stark zersetzend wirkt. Neben den rapide abnehmenden Ausbeuten sind auch die Enantioselektivitäten nicht stabil. Die besten Ergebnisse für Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse wurden für 1 mol%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und TFA erhalten.

## vi. Lösungsmittel

Bisher wurden alle Tandem-Aldol-MPV-Reaktionen erfolgreich ohne Lösungsmittel durchgeführt, was einen großen Vorteil im Sinne der „Green Chemistry“-Philosophie darstellt. Um noch höhere Enantiomerenüberschüsse zu erhalten, wurde unter anderem die Reaktionstemperatur verringert. Dabei trat das Problem auf, dass der Menthyl-TMS-Ether bei  $-20^\circ\text{C}$  fest wird und die Ansatzmischung nicht mehr gerührt werden kann. Aus diesem Grund wurde versucht, die Reaktionskomponenten in einem Lösungsmittel zu lösen, um auch bei

## Ergebnisse und Diskussion

-20 °C einen homogenen rührbaren Ansatz zu erhalten. Es wurden zunächst verschiedene Lösungsmittel bei Raumtemperatur getestet (Schema 46, Tabelle 9).



Schema 46: Reaktionsbedingungen: 1 mol% TFA, 250 mol%  $\text{LiClO}_4$ , 250 mol% Lösungsmittel, RT, 2h

Tabelle 9: Variation des Lösungsmittels bei der Synthese des 1,3-Diolmethylethers **67**

Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute	ee
1	1,2-Dichlorethan	59%	68%
2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	57%	65%
3	Toluol	52%	69%
4	$\text{CCl}_4$	47%	58%
5	$\text{Et}_2\text{O}$	3%	-
6	DMSO	0%	-
7	Dimethoxyethan	0%	-
8	THF	0%	-

Die Reaktionen konnten erfolgreich mit chlorierten Lösungsmitteln wie Dichlorethan, Dichlormethan und Tetrachlorkohlenstoff durchgeführt werden. Sauerstoffhaltige Lösungsmittel inhibieren die Reaktion, wahrscheinlich durch Koordination an  $\text{LiClO}_4$  und der Verminderung seiner Reaktivität. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit Ergebnissen, die bei  $\text{LiClO}_4$ -aktivierten stereo- und regioselektiven Alkylierungen von Aldehyden erhalten wurden [70]. Ein weiteres Indiz für die Inaktivierung von  $\text{LiClO}_4$  lieferten Versuche mit dem Komplexbildner Tetramethylethyldiamin (TMEDA). Bei Zugabe von äquimolaren Mengen TMEDA wird ebenfalls keine Reaktion beobachtet, da TMEDA mit  $\text{LiClO}_4$  ver-

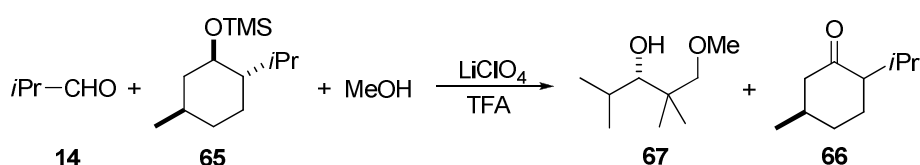


mutlich zu einem stablen Komplex reagiert und die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion inhibiert.

Zusammenfassend konnten für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion erfolgreich chlorierte Lösungsmittel etabliert werden, die aber im Sinne der „Green Chemistry“-Philosophie nur bei Reaktionen, die bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  bzw.  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durchgeführt werden, verwendet werden sollen. Auf die Ergebnisse, die bei diesen Temperaturen erzielt werden konnten, soll im nächsten Kapitel eingegangen werden. Für Reaktionen bei Raumtemperatur, wo das Problem des Gefrierens des Menthyl-TMS-Ethers nicht auftritt, soll weiterhin lösungsmittelfrei gearbeitet werden.

### vii. Temperatur

Die Enantioselektivität einer Reaktion hängt häufig entscheidend von der Temperatur ab, bei der die Reaktion verläuft. Häufig treten Gleichgewichtsreaktionen bzw. eine kinetische oder thermodynamische Kontrolle auf, die durch höhere bzw. niedrigere Temperaturen beeinflusst werden können. Aus diesem Grund wurde die asymmetrische Tandem-Aldol-MPV-Reaktion bei verschiedenen Temperaturen ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , RT,  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durchgeführt. Tabelle 10 zeigt die detektierten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse für die Umsetzung von Isobutyraldehyd bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .



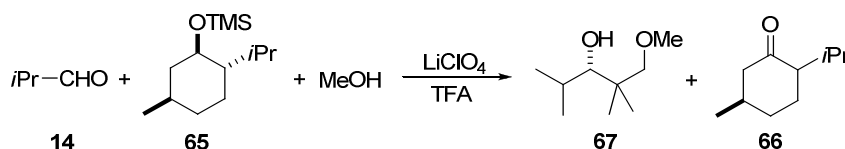
Schema 47: Reaktionsbedingungen: 250 mol%  $\text{LiClO}_4$ ,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5h

## Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 10: Synthese von (S)-1,3-Diolether **67** bei -20 °C und variable Menge TFA

Eintrag	Menge TFA	Ausbeute	ee
1	2 mol%	31%	82%
2	5 mol%	32%	78%
3	10 mol%	50%	76%

In einem Bereich von 2-5 mol% TFA konnten bei -20 °C nur etwa 30% Ausbeute für den (S)-1,3-Diolmethylether **67** erzielt werden. Im Vergleich dazu liegt die Ausbeute bei Raumtemperatur für 1 mol% TFA bei etwa 50%. Dieser Wert für die Ausbeute kann durch Erhöhung der Menge TFA auf 10 mol% auch bei -20 °C erreicht werden. Die Enantiomerenüberschüsse bei dieser Temperatur sind mit 76% ee - 82% ee etwas höher aber vergleichbar mit denen, die bei Raumtemperatur erzielt werden konnten (76% ee). Wegen der Möglichkeit höhere Enantiomerenüberschüsse bei noch tieferen Temperaturen erzielen zu können, wurden Reaktionen bei -78 °C durchgeführt (Schema 48, Tabelle 11).



Schema 48: Reaktionsbedingungen: x mol% TFA, 250 mol% LiClO<sub>4</sub>, -78 °C, 8h

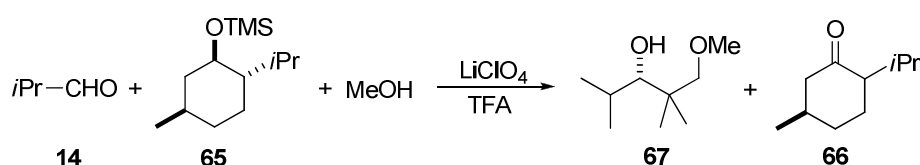
Tabelle 11: Synthese von (S)-1,3-Diolether **67** bei -78 °C und variable Menge TFA

Eintrag	Menge TFA	Ausbeute	ee
1	1 mol%	14%	88%
2	2 mol%	19%	90%
3	5 mol%	20%	86%
4	10 mol%	28%	75%

Bei -78 °C können Enantiomerenüberschüsse von bis zu 90% erreicht werden (vgl. RT: 76% ee). Leider sinkt die Ausbeute um fast zwei Drittel auf 19%. Ne-

ben der verringerten Reaktivität bei tiefer Temperatur ist das Einfrieren des Menthyl-TMS-Ethers ein Grund für die geringen Ausbeuten. Das Problem des Einfrierens konnte durch Verwendung von 250 mol%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Lösungsmittel gelöst werden. In einer entsprechenden asymmetrischen Tandem-Aldol-MPV-Reaktion mit Isobutyraldehyd und 2 mol% TFA bei  $-78^\circ\text{C}$  konnte der (*S*)-1,3-Diolether **67** mit 31% Ausbeute und 90% ee isoliert werden.

Neben TFA wurde eine Auswahl anderer Säuren bzw. Säurederivate bei  $-78^\circ\text{C}$  getestet (Schema 49, Tabelle 12).



Schema 49: Reaktionsbedingungen: 2 mol% Säure, 250 mol%  $\text{LiClO}_4$ , 250 mol%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 7h

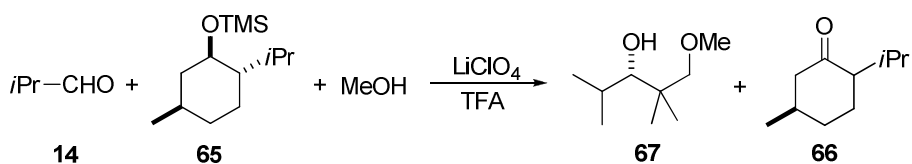
Tabelle 12: Synthese von (*S*)-1,3-Diolether **67** bei  $-78^\circ\text{C}$  und 2 mol% Säure bzw. Säurederivate

Eintrag	Säure	Ausbeute	ee
1	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	8%	61%
2	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Me}$	16%	77%
3	$\text{CF}_3\text{COOH}$	19%	90%
4	$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$	12%	87%
5	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$	5%	72%

Wegen der tiefen Temperatur von  $-78^\circ\text{C}$  bei einer Reaktionszeit von 7h sind die Ausbeuten mit unter 20% weit geringer als bei Raumtemperatur. Die Verhältnisse der Ausbeuten für die einzelnen Säuren bzw. Säurederivate korrelieren jedoch mit den Ergebnissen, die bei Raumtemperatur detektiert wurden. Trifluoressigsäure hat sich auch hier mit der höchsten Ausbeute und dem höchsten Enantiomerenüberschuss von 90% als katalytisch wirksamste Säure bewährt.

## Ergebnisse und Diskussion

In einer Versuchsreihe bei 50 °C bestätigt sich die Abhängigkeit der Ausbeute und des Enantiomerenüberschusses von der Temperatur. In der Reihe liegen die Ausbeuten an der Obergrenze der für (S)-1,3-Diolether erreichbaren Ausbeute von circa 50%. Dagegen fallen die Werte für die detektierten Enantiomerenüberschüsse stark von 76% ee bei Raumtemperatur auf etwa 30% ee bei 50 °C ab (Schema 50, Tabelle 13).

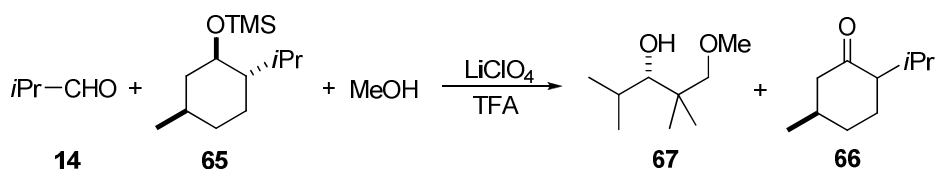


Schema 50: Reaktionsbedingungen: x mol% TFA, 250 mol%  $\text{LiClO}_4$ , 50 °C, 2h

Tabelle 13: Synthese von (S)-1,3-Diolether **67** bei 50 °C

Eintrag	Menge TFA	Ausbeute	ee
1	2 mol%	49%	37%
2	5 mol%	51%	33%
3	10 mol%	32%	18%

Um zu überprüfen, ob die Selektivität der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion für die Bildung der Verbindung **67** von der Temperatur abhängt und um damit eine Erklärung für die geringen Enantiomerenüberschüsse bei 50 °C zu finden, wurden zwei parallele Ansätze bei -20 °C angesetzt. Der erste wurde nach 4h aufgearbeitet, wogegen der zweite Ansatz weitere 5h bei RT gerührt und anschließend aufgearbeitet wurde. Tabelle 14 zeigt die detektierten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse für die Bildung der Verbindung **67**.



Schema 51: Reaktionsbedingungen: 2 mol% TFA, 250 mol%  $\text{LiClO}_4$

Tabelle 14: Synthese von (S)-1,3-Diolether **67** bei variabler Temperatur

Eintrag	Temperatur	Ausbeute	ee
1	4h -20 °C	19%	84%
2	4h -20 °C; 5h RT	58%	51%

Tabelle 14 zeigt die Abhängigkeit von Ausbeute und Enantiomerenüberschuss des (S)-1,3-Diolethers **67** von der Temperatur: Je geringer die Temperatur, desto geringer die Ausbeute und desto höher die Enantioselektivität. Im umgekehrten Fall ist die Ausbeute höher, wenn eine höhere Temperatur gewählt wird, allerdings auf Kosten der Enantiomerenüberschüsse. In Tabelle 15 sind die Ausbeuten und Enantioselektivitäten für Verbindung **67** bei verschiedenen Temperaturen zusammenfassend dargestellt. Der eben dargestellte Zusammenhang wird hier nochmals deutlich.

Tabelle 15: Synthese von (S)-1,3-Diolether **67** bei verschiedenen Temperaturen

Eintrag	Temperatur	Ausbeute	ee
1	-78 °C	19%	90%
2	-20 °C	31%	82%
3	RT	50%	76%
4	50 °C	49%	37%

Die Ausbeute kann bei geringen Temperaturen noch durch eine Erhöhung der Säuremenge von 1 mol% auf 2 mol% TFA erhöht werden. Für die Formulierung der optimalen Reaktionsbedingungen muss demnach ein Kompromiss zwischen Ausbeute und Enantiomerenüberschuss geschaffen werden. Dieser Kompromiss ist bei einer Temperatur von -20 °C und einer Säuremenge von 2 mol% TFA optimal.

### 4.2.2 Zusammenfassung der optimierten Reaktionsbedingungen

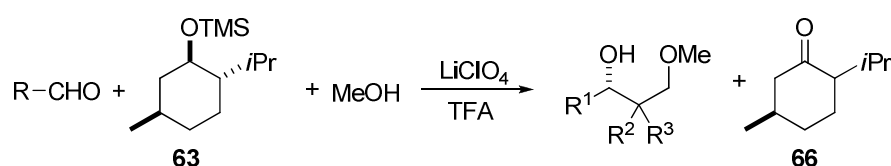
Nach umfangreichen Optimierungsarbeiten zur Tandem-Aldol-MPV-Reaktion kann folgendes Protokoll formuliert werden: Aliphatische Aldehyde (2 eq) sollten

## Ergebnisse und Diskussion

frisch destilliert eingesetzt werden. Alternativ können auch mit ähnlichen Ausbeuten die Trioxane verwendet werden. Als chirale Reduktionsmittel dienen (6 eq) (+)- und (-)-Menthyl-TMS-Ether. Sie ermöglichen einen selektiven Zugang zu (*R*)- oder (*S*)-1,3-Diolmethylethern. Methanol (1 eq) wird äquimolar als primärer Alkohol für die Veretherung eingesetzt. Als Katalysatorsystem wird getrocknetes LiClO<sub>4</sub> (6 eq) als Lewisäure und Trifluoressigsäure als protische Säure in katalytischen Mengen (0.02 eq) bei -20 °C zugegeben.

### 4.2.3 Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen – Homo-Tandem-Aldol-MPV-Reaktion

Mit Hilfe der optimierten Reaktionsbedingungen wurden Homo-Tandem-Aldol-Meerwein-Verley-Ponndorf-Reaktionen mit verschiedenen  $\alpha$ -verzweigten und  $\alpha$ -unverzweigten Aldehyden gemäß der Vorschrift in Schema 52 durchgeführt.



Schema 52: Enantioselektive Homo-Tandem-Aldol-MPV-Reaktion

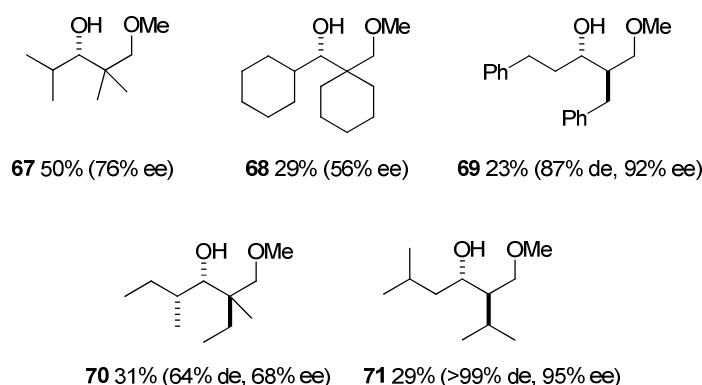


Abbildung 14: Isolierte chirale (*S*)-1,3-Diol-methylether **67-71**

Abbildung 14 zeigt die synthetisierten chiralen (*S*)-1,3-Diol-methylether, deren relative und absolute Konfiguration mit Hilfe NMR-spektroskopischer Methoden bestimmt wurden (vgl. Kapitel 5.2.6 und 5.2.7)[73] .

Die Ausbeuten sind moderat, konnten jedoch im Vergleich zu nicht optimierten Reaktionsbedingungen um den Faktor 2-5 gesteigert werden. Die Reaktion verläuft hoch regioselektiv, was bedeutet, dass in allen Fällen selektiv die Hydroxygruppe am primären Alkohol verethert wurde. Außerdem konnten gute bis exzellente *anti*-Diastereoselektivitäten bei der Synthese der Verbindungen **69-71** erreicht werden. Die Enantioselektivitäten liegen zwischen moderaten 56% ee (**68**) und sehr guten 92% ee - 95% ee (**69** bzw. **71**). Ein besonderes Highlight stellt die Synthese der Verbindung **70** dar, bei der ausgehend von racemischen 2-Methylbutyraldehyd drei Stereozentren im Zielmolekül selektiv aufgebaut wurden. Durch Verwendung des (+)-Menthyl-TMS-Ethers können gezielt die korrespondierenden (*R*)-1,3-Diol-methylether mit vergleichbaren Ausbeuten und Selektivitäten synthetisiert werden (vgl. Experimenteller Teil).

Für die Bestimmung der relativen Konfiguration der Acetonide (**114**, **115**, **116**) der Diole der Verbindungen **69**, **70** und **71** wurden NMR-spektroskopische H-H-NOESY-Experimente durchgeführt (detaillierte Erklärung vgl. Kapitel 5.2.6) (Abbildung 15).

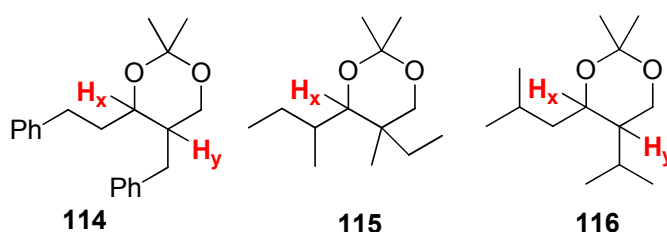


Abbildung 15: Synthetisierte Diacetonide **114**, **115** und **116**

Die Auswertung der gemessenen Korrelationen ermöglichte die Aufklärung der relativen Konfiguration der Verbindungen **114**, **115** und **116**. Die Pfeile zeigen die detektierten Korrelationen der Protonen und damit die räumliche Nähe der Substituenten des Sechsrings im Raum (Abbildung 16).

## Ergebnisse und Diskussion

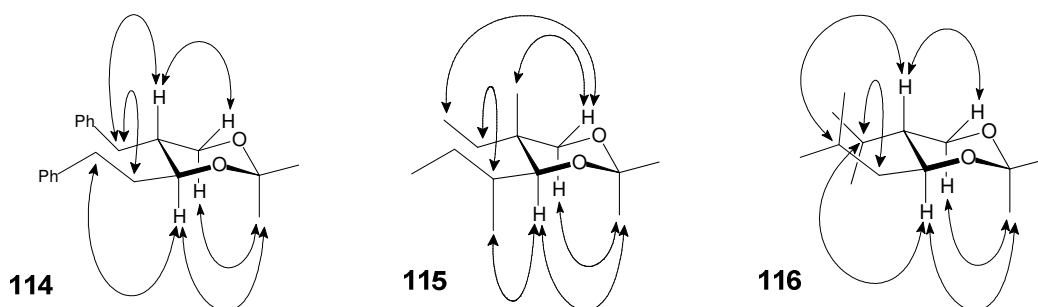


Abbildung 16: Korrelationen im H,H-NOESY-Spektrum der Verbindungen **114-116**

Die Auswertung der H-H-NOESY-Experimente zeigt, dass sterisch anspruchsvollere Gruppen am C(1) im Sechsring bevorzugt äquatorial stehen. Protonen bzw. Methylgruppen in Molekülen mit quaternärem Kohlenstoffzentrum C(2) nehmen die axiale Position ein. Daraus ergibt sich für die isolierten Diastereomere der Verbindungen **69-71** eine *anti*-Konfiguration (Abbildung 17).

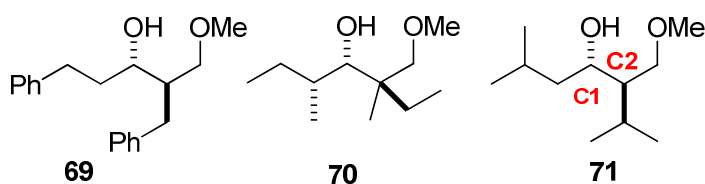


Abbildung 17: Relative Konfiguration der Verbindungen **69-71**

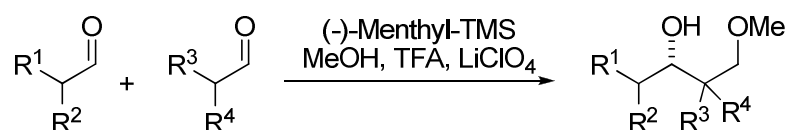
### 4.2.4 Cross-Tandem-Aldol-MPV-Reaktion

Während meiner Diplomarbeit gelang die Darstellung gekreuzter 1,3-Diolether in einer Cross-Tandem-Aldol-MPV-Reaktion mit guten Ausbeuten und für viele Beispiele mit Cyclopentanol als Reduktionsmittel jedoch ohne asymmetrische Induktion [74]. Nachteile sind die fehlende Diastereoselektivität und das Auftreten von Mischungen der möglichen Regioisomere. In der asymmetrischen Synthese gekreuzter 1,3-Diolmethylether konnten mit Methyltosylat als Säurederivat zwei chirale Cross-1,3-Diolether mit einer Ausbeute von unter 10% isoliert werden. Bemerkenswert sind die detektierten Diastereo- und Enantioselektivitäten von über 95%. An diesem Beispiel kann man sehen, dass die enantioselektive Cross-Tandem-Aldol-MPV-Reaktion ein großes Potential hat, aber dennoch



auch eine große Herausforderung bezüglich der Ausbeuten und der Zugänglichkeit zu weiteren Produkten darstellt.

Im Rahmen der Promotion sollte die Cross-Tandem-Aldol-MPV-Reaktion nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen wieder aufgegriffen werden. Aus diesem Grund wurden die diskutierten optimierten Reaktionsbedingungen auf die Synthese neuer chiraler gekreuzter 1,3-Diolsmethylether angewendet (Schema 53 und Abbildung 18).



Schema 53: Reaktionsbedingungen: 1 mol% TFA, 250 mol% LiClO<sub>4</sub>, -20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4h

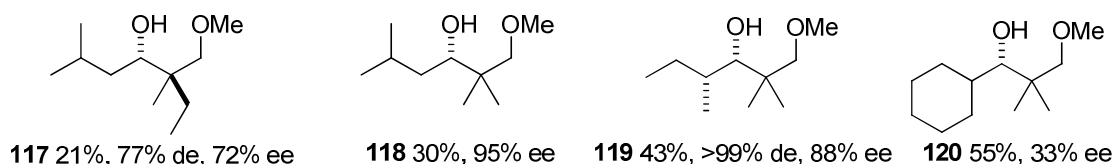


Abbildung 18: Isolierte gekreuzte (S)-1,3-Diolsmethylether **117-120** enolisierbarer Aldehyde

Mit Hilfe der optimierten Reaktionsbedingungen gelang die Synthese von vier gekreuzten Verbindungen, die zum Teil enorme Selektivitäten aufweisen [73]. Zum Beispiel tritt in der Reaktion zweier verschiedener enolisierbarer Aldehyde eine starke Differenzierung zwischen den eingesetzten Aldehyden auf. So geht der  $\alpha$ -verzweigte enolisierbare Aldehyd die Reaktion selektiv als En-Komponente ein. Darüberhinaus wird selbst wenn zwei  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde eingesetzt werden, zu Gunsten des sterisch weniger anspruchsvollen Aldehyds als En-Komponente differenziert. Die Reaktion ist somit hoch regioselektiv. Die dargestellten Verbindungen **117-120** wurden als einzige Produkte der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion isoliert, wohingegen mögliche andere Regioisomere oder Homo-Aldol-Produkte nicht gefunden wurden. Wie schon in den ersten Versuchen während der Diplomarbeit konnten auch hier zum Teil enorm hohe Diastereo- und Enantioselektivitäten beobachtet werden. Die synthetisierten Verbindungen **117-119** wurden mit hohen Enantiomerenüberschüssen von 72%-95%

## Ergebnisse und Diskussion

ee isoliert, lediglich Verbindung **120** bildet mit 33% ee eine Ausnahme. Die Verbindungen **117** und **119** wurden außerdem diastereoselektiv gebildet. Bei Verbindung **119** gelang wiederum der stereoselektive Aufbau zweier benachbarter Stereozentren ausgehend von dem racemischen Edukt 2-Methylbutyraldehyd. Die detektierten H-H-Korrelationen aus dem H,H-NOESY-Spektrum im Diacetonid (**121**) der Verbindung **117** sind in Abbildung 19 gezeigt.

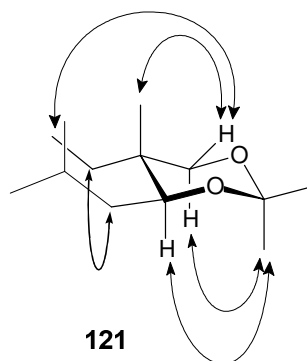
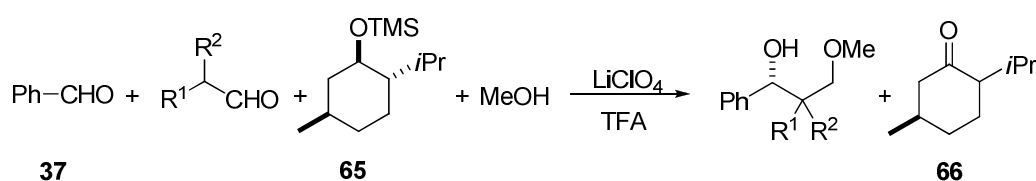


Abbildung 19: Korrelationen im H,H-NOESY-Spektrum des Acetonids **121**

Die Cross-Tandem-Aldol-MPV-Reaktion bietet die Möglichkeit, nicht enolisierbare Aldehyde einzusetzen. Zu diesem Zweck wurde Benzaldehyd mit einem  $\alpha$ -verzweigten enolisierbaren Aldehyd im Verhältnis 1:1 als En-Komponente, Methyl-TMS-Ether, Methanol,  $\text{LiClO}_4$  und TFA zur Reaktion gebracht (Schema 54).



Schema 54: Reaktionsbedingungen: 1 mol% TFA, 250 mol%  $\text{LiClO}_4$ ,  $-20^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4h

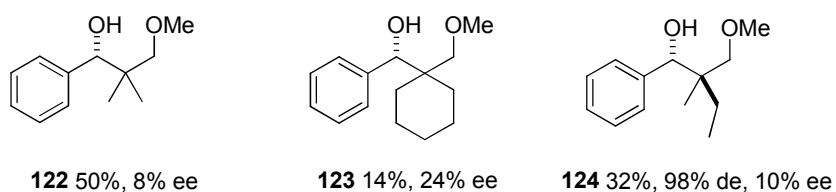


Abbildung 20: Synthetisierte aromatische chirale Cross-Tandem-Aldol-MPV-Produkte

Es konnten die chiralen gekreuzten 1,3-Diolmethylether **122-124** mit Ausbeuten zwischen 14%-50% isoliert werden (Abbildung 20). Verbindung **124** wurde zudem hoch diastereoselektiv gebildet. Auffallend ist der rapide Abfall der Enantioselektivität. Ursache könnte die fehlende sterische Abstoßung im Übergangszustand sein, bedingt durch den planaren Phenylring. Damit fehlt die nötige Differenzierung zwischen den beiden möglichen Übergangszuständen (vgl. Kapitel 5.2.5) und die Bildung des (*S*)- oder (*R*)-Produkts ist nicht mehr bevorzugt sondern ähnlich wahrscheinlich.

### 4.2.5 Mechanistische Betrachtung

Die Produkte der asymmetrischen Tandem-Aldol-MPV-Reaktion sind 1,3-Diolether, deren Bildung über eine Sequenz der drei nachstehenden Reaktionen erfolgt: Aldolreaktion, MPV-Reduktion und Veretherung. Da keine Aldole als Produkte des ersten Reaktionsschritts und keine Diole als Produkte des zweiten Reaktionsschritts gefunden werden konnten, sind vermutlich alle drei Reaktionen eng miteinander verbunden und laufen alle in der Koordinationssphäre von Lithium ab (für Mechanismus der nicht-enantioselektiven TA-MPV-Reaktion vgl. Kapitel 5.1)

Für die asymmetrische Tandem-Aldol-MPV-Reaktion konnte die Bildung eines Enantiomers wahlweise durch den Einsatz von (-)- oder (+)-Menthol gesteuert werden. So wurde bei Verwendung des (-)-Menthyl-TMS-Ethers der entsprechende (*S*)-1,3-Diolmethylether und bei Verwendung des (+)-Menthyl-TMS-Ethers der (*R*)-1,3-Diolmethylether erhalten. Diese Selektivitäten sollen mit Hilfe der Formulierung eines Übergangszustandes, der an den in Kapitel 5.1 vorgestellten Mechanismus angelehnt sein soll, erklärt werden. An das Lithium sind beide Aldehyde bzw. das intermediär gebildete Aldol und Menthol koordiniert. Während der MPV-Reduktion ist der Schlüsselschritt der 1.5-Hydridtransfer vom Menthol auf das Carbonylkohlenstoffatom des Aldols. Bei der Verwendung von (-)-Menthol können zwei Übergangszustände für die Bildung des (*S*)- und (*R*)-1,3-Diolmethylether formuliert werden, die in Abbildung 21 gezeigt sind.

## Ergebnisse und Diskussion

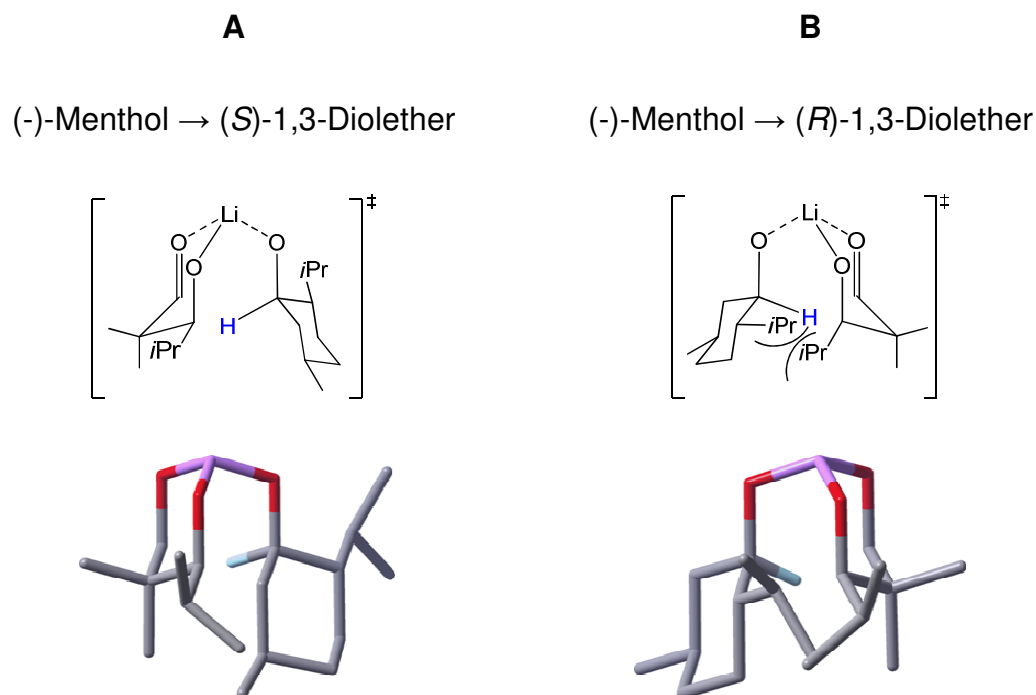


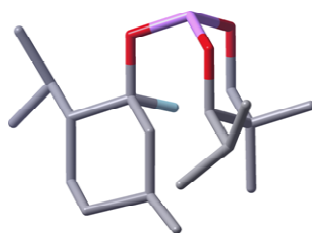
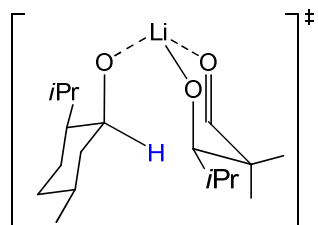
Abbildung 21: Postulierter Übergangszustand für das konfigurative Resultat bei der Bildung von **67** unter Verwendung von (-)-Menthol: Lithium: lila; C(1)-Wasserstoffatom vom (-)-Menthol: hellblau, Kohlenstoff: grau, Sauerstoff: rot

Im Übergangszustand **B** kommt es zu einer sterischen Wechselwirkung zwischen der Isopropylgruppe des Menthols und der Isopropylgruppe des intermediär gebildeten Aldols, was zu einer Aufweitung des Übergangszustandes führt. Damit wird der Abstand, über den der 1,5-Hydridtransfer erfolgen muss, größer. In Übergangszustand **A** dagegen kommt es zu einer geringeren Wechselwirkung zwischen der Isopropylgruppe des Aldols und dem Wasserstoffatom des Menthols. Dadurch wird der Übergangszustand **A** bevorzugt und das Hydrid kann leichter auf das Carbonylkohlenstoffatom übertragen werden. Aus diesem Grund führt die Verwendung von (-)-Menthol bevorzugt zur Bildung des (*S*)-1,3-Diolmethylethers.

Formuliert man die entsprechenden Übergangszustände für die Bildung des (*R*)- und (*S*)-Diolmethylethers bei Verwendung von (+)-Menthol (Abbildung 22), so können ähnliche sterische Wechselwirkungen in den Übergangszuständen identifiziert werden. In völliger Analogie wird der Übergangszustand **C** und damit die Bildung des (*R*)-1,3-Diolethers bevorzugt.

C

(+)-Menthol  $\rightarrow$  (*R*)-1,3-Diolether



D

(+)-Menthol  $\rightarrow$  (*S*)-1,3-Diolether

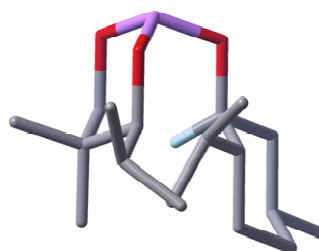
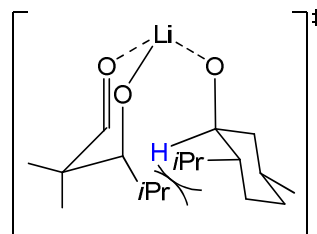


Abbildung 22: Postulierter Übergangszustand für das konfigurative Resultat bei der Bildung von **67** unter Verwendung von (+)-Menthol: Lithium: lila; C(1)-Wasserstoffatom vom (-)-Menthol: hellblau, Kohlenstoff: grau, Sauerstoff: rot

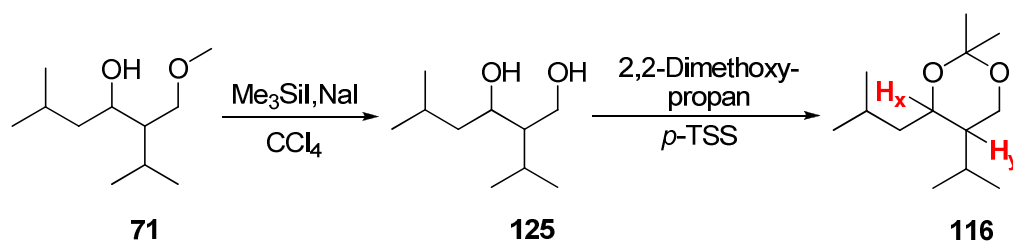
Die beschriebenen Übergangszustände für die Bildung des 1,3-Diolmethylethers **67** bei Verwendung von (-)- bzw. (+)-Menthol erklären vollständig die beobachteten Enantioselektivitäten. Zudem unterstützen die formulierten Übergangszustände die Vermutung, dass Lithium alle Reaktionspartner koordiniert und damit essentiell für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion ist.

#### 4.2.6 Bestimmung der relativen Konfiguration

Für die im Rahmen der Promotion isolierten 1,3-Diol-methylether wurde die relative Konfiguration an zwei benachbarten Kohlenstoffzentren über zwei unabhängige Wege ermittelt und abgesichert. Zunächst wurden in zwei Schritten die entsprechenden Acetonide synthetisiert. Dazu wurden die Methylether mit Me<sub>3</sub>Sil und katalytischen Mengen NaI gespalten (siehe Kapitel 5.3). Aus dem freien Diol wurde mit 2,2-Dimethoxypropan und *para*-Toluolsulfonsäure als Ka-

## Ergebnisse und Diskussion

talsator das Acetonid **116** hergestellt (am Beispiel von Verbindung **71** gezeigt in Schema 55).



Schema 55: Synthese der Acetonide am Beispiel der Verbindung **71**

Die Wasserstoffatome  $H_x$  und  $H_y$  der Verbindung **116** können in einem Sechsring axial oder äquatorial zur Ringebene angeordnet sein. Da beide Wasserstoffatome benachbart sind, sind vier Anordnungen zueinander möglich: *trans*-(a,a), *cis*-(a,e), *cis*-(e,a) und *trans*-(e,e). Da die großen Substituenten in der Sesselkonformation bevorzugt äquatorial stehen, bleiben nur zwei mögliche Konformere übrig: *trans*-(a,a), *cis*-(a,e). Abbildung 23 zeigt die verbleibenden möglichen relativen Konfigurationen der Protonen  $H_x$  und  $H_y$  im Sechsring.

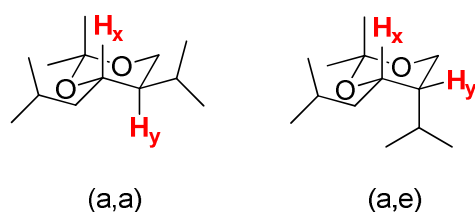


Abbildung 23: Mögliche relative Konfigurationen

Die verschiedenen möglichen Anordnungen der Wasserstoffatome  $H_x$  und  $H_y$  im Sechsring unterscheiden sich durch den Torsionswinkel. Die Analyse von  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren bietet die Möglichkeit, die Größe des Torsionswinkels abzuschätzen, da die vicinale Kopplungskonstante  $^3J$ , die die Kopplung über drei Bindungen  $H_x\text{-C-C-H}_y$  beschreibt, direkt mit der Änderung des Torsionswinkels korreliert. Der entsprechende Zusammenhang wird durch die *Karplus-Kurve* beschrieben, die in Abbildung 24 gezeigt ist.

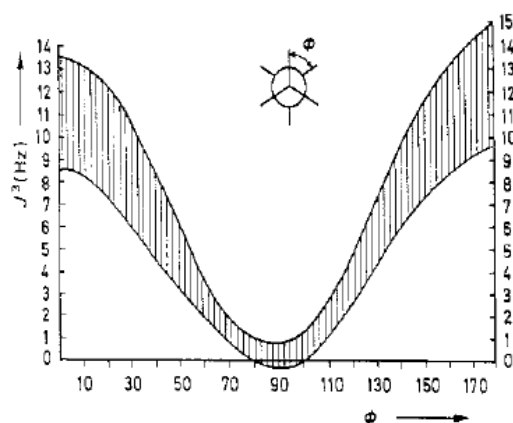


Abbildung 24: Karplus-Kurve [75]

Für die Winkel  $\Phi = 0^\circ$  oder  $\Phi = 180^\circ$  ist die Kopplungskonstante am größten; bei  $\Phi = 90^\circ$  dagegen am kleinsten. Je nach Stellung der Protonen resultieren demnach verschiedene Kopplungskonstanten  $J_{aa}$ ,  $J_{ae}$  und  $J_{ee}$ , die nach der Karplus-Kurve in folgende Wertebereiche für die Kopplungskonstanten eingeteilt werden können:

$$J_{aa} = 10\text{-}13 \text{ Hz}$$

$$J_{ae} = 2\text{-}5 \text{ Hz}$$

$$J_{ee} = 2\text{-}5 \text{ Hz}$$

Für die Verbindung **116** wurde folgendes  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum gemessen (Abbildung 25), wobei die Bilder a und b die Signale für  $\text{H}_x$  und  $\text{H}_y$  mit den gemessenen Kopplungskonstanten zeigen.

## Ergebnisse und Diskussion

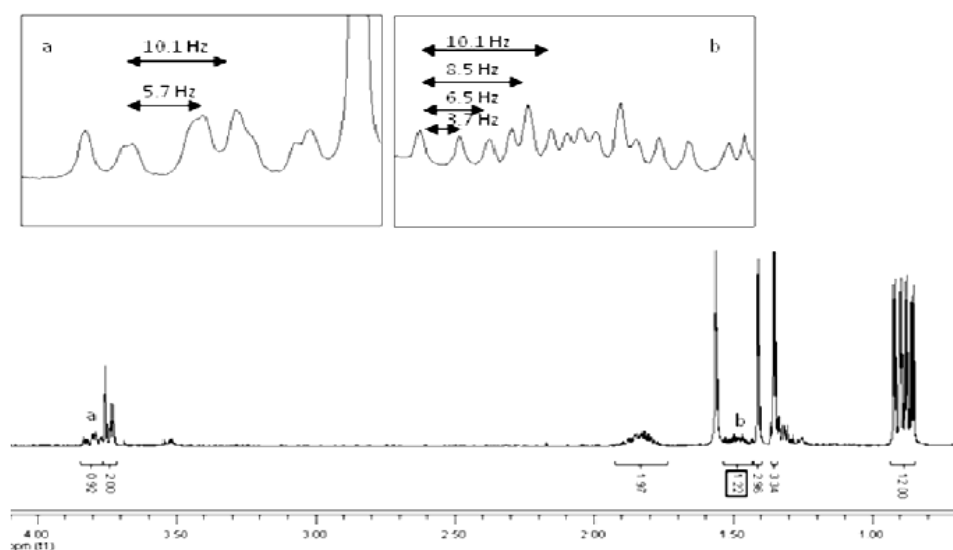
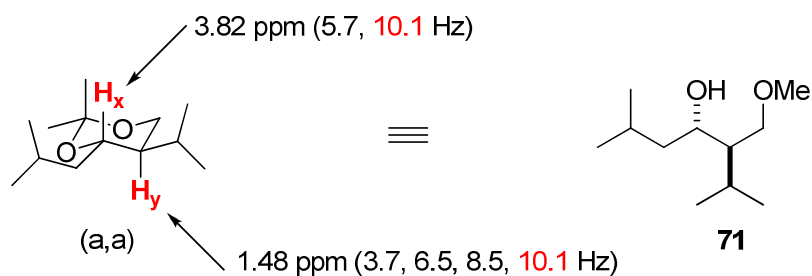


Abbildung 25:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **116**

In beiden Signalen tritt die vicinale Kopplungskonstante  $^3J = 10.1$  Hz auf, so dass für die Verbindung **116** auf eine *trans*-(a,a)-Stellung der Protonen  $\text{H}_x$  und  $\text{H}_y$  geschlossen werden kann. Für die Verbindung **116** und den korrespondierenden 1,3-Diolmethylether **71** resultiert damit eine *anti*-Konfiguration (Schema 56).



Schema 56: Bevorzugte *trans*-(a,a)-Stellung der Protonen  $\text{H}_x$  und  $\text{H}_y$  und die relative Konfiguration der Verbindung **71**

Im Laufe der Arbeiten haben sich Schwierigkeiten ergeben, wenn für Verbindungen, bei denen die Auswertung des Signals von  $\text{H}_y$  insbesondere die Bestimmung der Kopplungskonstanten im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgrund von Überlagerungen nicht möglich ist oder Verbindungen wegen eines quaternären Kohlenstoffatoms kein  $\text{H}_y$  besitzen. In diesem Fall wurde ein zweidimensionales NMR-Verfahren, das sogenannte H,H-NOESY verwendet. Dieses regt unter



Ausnutzung des Kern-Overhauser-Effekts Dipol-Wechselwirkungen an, die stark vom Abstand der Kerne abhängen. Befinden sich zwei Wasserstoffatome in räumlicher Nähe treten H,H-Korrelationspeaks im H,H-NOESY-Spektrum auf und ermöglichen so Rückschlüsse auf die räumlichen Verhältnisse in einem Molekül. Das Ergebnis des H,H-NOESY-NMR-Experiments für die vorgestellte Verbindung **116** ist in Abbildung 26 dargestellt. Die Pfeile zeigen die detektierten Korrelationen der Protonen und damit die räumliche Nähe der Substituenten. Die Ergebnisse der NOESY-Spektren weiterer synthetisierter 1,3-Diolether wurden in den entsprechenden Kapiteln ihrer Vorstellung diskutiert.

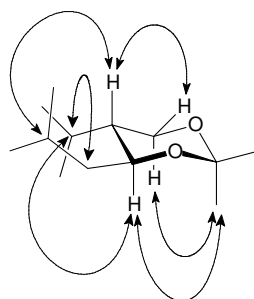


Abbildung 26: detektierte Protonenkorrelationen im H,H-NOESY-Spektrum von Verbindung **116**

Wie im Fall der chemischen Korrelation im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigt auch die Auswertung des H,H-NOESY-Spektrums eine *anti*-Konfiguration der Protonen  $\text{H}_x$  und  $\text{H}_y$  in der Verbindung **116**.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Kombination von chemischer Korrelation und H,H-NOESY-Experimenten eine gute und zuverlässige Methode zur Aufklärung der relativen Konfiguration der 1,3-Diolmethylether ist.

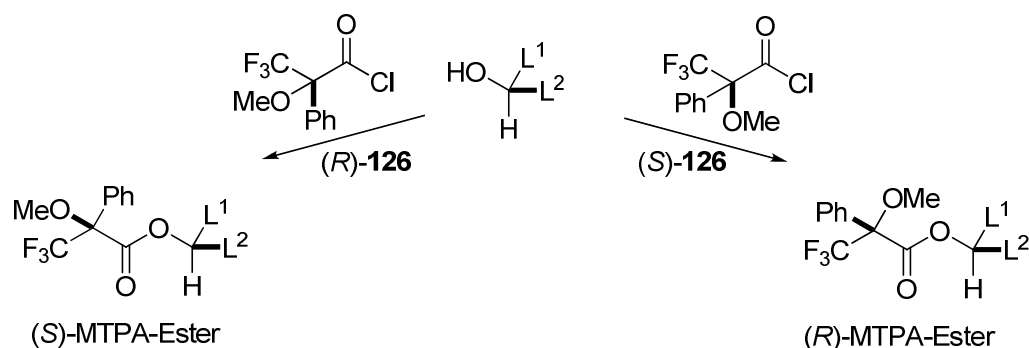
### 4.2.7 Bestimmung der absoluten Konfiguration

Die absolute Konfiguration einer Verbindung hat oft Einfluss auf wichtige chemische, physikalische, biologische und pharmazeutische Eigenschaften. Der Bedarf an der Isolierung enantiomerenreiner Wirkstoffe ist in den letzten Jahren stark gestiegen und hat zu vielfältigen Entwicklungen in den Bereichen der asymmetrischen Synthese und der asymmetrischen Katalyse geführt. Aus diesem Grunde ist die Verfügbarkeit von einfachen und verlässlichen Methoden für

## Ergebnisse und Diskussion

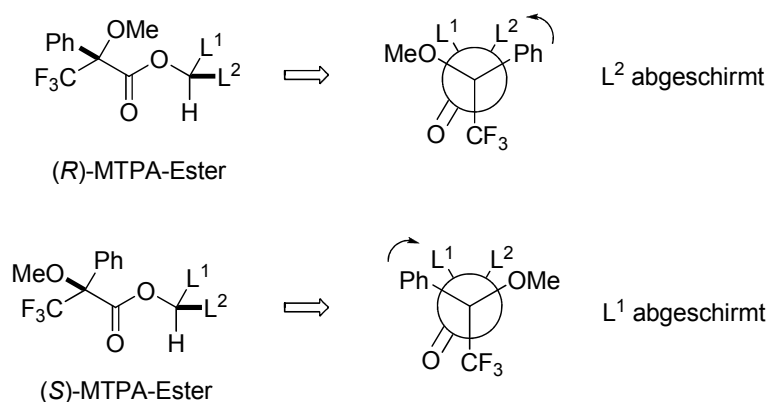
die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse und der absoluten Konfiguration unerlässlich. Es gibt verschiedene instrumentelle Methoden, von denen die bekannteste die Röntgenstrukturanalyse ist, gefolgt von chiro-optischen Methoden, wie dem Circular dichroismus. Diese Methoden sind sehr zeit- und materialaufwändig, z.B. wird für die Röntgenstrukturanalyse ein Einkristall guter Qualität benötigt, der in vielen Fällen nicht zugänglich ist. Eine weitere Methode zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen stellt die HPLC dar. Die beiden Enantiomere werden dabei an einer chiralen Oberfläche getrennt. Über eine Integration der detektierten Peaks lassen sich dann Rückschlüsse auf den Enantiomerenüberschuss ziehen. Obwohl es eine große Anzahl an chiralen Säulen gibt, die für viele Verbindungsklassen teils gute Ergebnisse liefern, sind chirale Säulen sehr teuer und nicht universell einsetzbar.

Im Labor hat sich eine andere Methode bewährt, bei der eine chirale Verbindung mit einer chiralen Säure bzw. einem chiralen Säurechlorid derivatisiert wird. Beide Enantiomere werden so in Diastereomerenpaare überführt. Mit Hilfe einer  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischen Untersuchung der Diastereomere kann dann der Enantiomerenüberschuss und die absolute Konfiguration bestimmt werden. Bei dieser von Mosher 1973 beschriebenen empirischen Methode werden (*R*)- und (*S*)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluormethylphenyllessigsäure (MTPA) als chirale Säuren verwendet [76, 77, 78, 79, 80]. Das Verfahren beginnt mit der Veresterung eines Enantiomers des sekundären chiralen Alkohols mit (*S*)- und (*R*)-MTPA-Cl **126** (Schema 57).



Schema 57: Derivatisierung eines sekundären chiralen Alkohols mit (*R*)- und (*S*)-MTPA-Chlorid

Das chirale Auxilliar MTPACI **126** muss für die NMR-spektroskopische Aufklärung der Konfiguration einer Verbindung hinsichtlich seiner Substituenten am chiralen Kohlenstoffatom bestimmte Kriterien erfüllen. Im Fall der verwendeten MTPA-Cl erzeugt die Phenylgruppe einen raumorientierten anisotropen Effekt, der selektiv die chemische Umgebung der H-Atome an den Substituenten  $L^1$  und  $L^2$  im Substrat beeinflusst und so die Aufklärung der räumlichen Position von  $L^1$ ,  $L^2$  und der Phenylgruppe zueinander erlaubt. Grundlage ist die Annahme, dass die bevorzugte Konformation diejenige ist, in der die Carbonylgruppe, das C(1)H und die  $CF_3$ -Gruppe in einer Ebene liegen (Schema 58). Infolge dessen werden die Protonen des Substituenten  $L^2$  durch den Phenylring des (*R*)-MTPA-Esters abgeschirmt, wohingegen die Protonen von  $L^1$  nicht beeinflusst werden. Dagegen werden im (*S*)-MTPA-Ester die Protonen von  $L^1$  abgeschirmt, während die Protonen von  $L^2$  nicht beeinflusst werden. Aus diesem Grund wird der Substituent  $L^1$  im (*S*)-MTPA-Ester mehr abgeschirmt als im (*R*)-MTPA-Ester, während der Substituent  $L^2$  im (*R*)-MTPA-Ester eine größere Abschirmung erfährt als im (*S*)-MTPA-Ester (Schema 58).



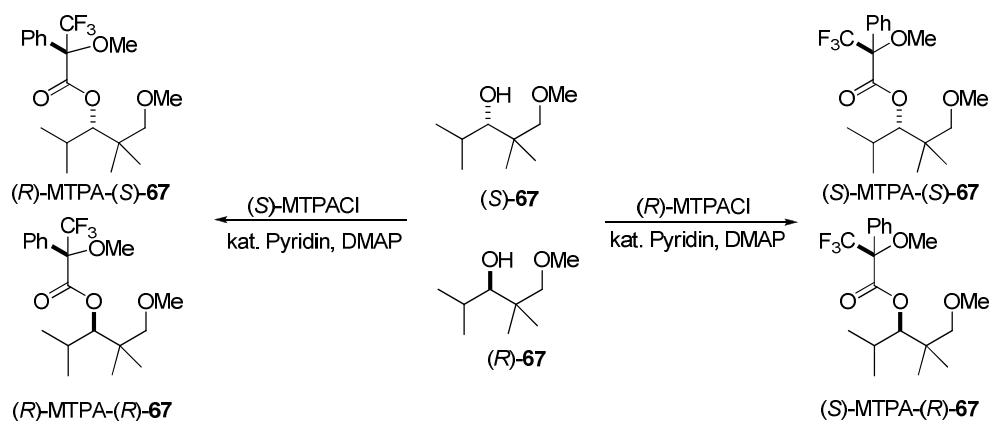
Schema 58: Modell für die Festlegung der Konfiguration mit Hilfe der  $^1H$ -NMR-Spektroskopie

Im  $^1H$ -NMR-Spektrum werden diese selektiven Abschirmungen durch den Parameter  $\Delta\delta^{SR}$  beschrieben.  $\Delta\delta^{SR}$  ist definiert als Differenz der chemischen Verschiebung eines bestimmten Protons im (*S*)-MTPA-Ester und der chemischen Verschiebung des gleichen Protons im (*R*)-MTPA-Ester. Alle Protonen, die im MTPA-Ester abgeschirmt werden, ergeben einen positiven Wert für  $\Delta\delta^{SR}$ , wohingegen die Protonen, die nicht abgeschirmt werden, einen negativen  $\Delta\delta^{SR}$ .

## Ergebnisse und Diskussion

Wert ergeben. Für den (*S*)-MTPA-Ester gilt somit  $\Delta\delta^{SR}L^1 > 0$  und  $\Delta\delta^{SR}L^2 < 0$  und für den (*R*)-MTPA-Ester  $\Delta\delta^{SR}L^1 < 0$  und  $\Delta\delta^{SR}L^2 > 0$ .

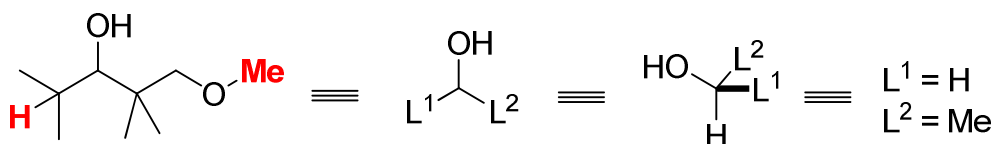
Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der 1,3-Diol-methylether, die im Rahmen der Dissertation synthetisiert wurden, soll stellvertretend hier am Beispiel der beiden Enantiomere der Verbindung **67** gezeigt werden. Beide Enantiomere, (*R*)-**67** und (*S*)-**67**, wurden mit (*R*)-MTPACl und (*S*)-MTPACl zu den entsprechenden (*S*)- bzw. (*R*)-MTPA-Estern umgesetzt (Schema 59).



Schema 59: Darstellung der (*R*)- und (*S*)-MTPA-Ester

Von den beiden Diastereomeren wurden  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren gemessen und miteinander verglichen. Die absolute Konfiguration des Substrats kann dann nach den von *Mosher* beschriebenen empirischen Methoden über den Vergleich der Differenz der chemischen Verschiebungen  $\Delta\delta^{SR}$  ermittelt werden.

Für die Bestimmung der Konfiguration wurden repräsentativ die rot markierten Protonen als Vertreter für  $L^1$  und  $L^2$  herangezogen (Schema 60).



Schema 60: Bestimmung der absoluten Konfiguration der Verbindung **67**

Für das Enantiomer, das beim Einsatz des (-)-Menthyl-TMS-Ethers entsteht, gilt die folgende Rechnung für die Differenzen der chemischen Verschiebungen der Protonen von  $L^1$  und  $L^2$ :

$$\Delta\delta^{SR}L^1 = \delta L^1(S) - \delta L^1(R) = 605.1 \text{ Hz} - 602.0 \text{ Hz} = 3.1 \text{ Hz} > 0$$

$$\Delta\delta^{SR}L^2 = \delta L^2(S) - \delta L^2(R) = 948.6 \text{ Hz} - 951.4 \text{ Hz} = -2.8 \text{ Hz} < 0.$$

Auf der Grundlage der von *Mosher* beschriebenen Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration handelt es sich bei Verbindung **67** um den (*S*)-1,3-Diolmethylether.

Analog gilt für den 1,3-Diolmethylether, der beim Einsatz von (+)-Menthol erhalten wurde, folgende Rechnung:

$$\Delta\delta^{SR}L^1 = \delta L^1(S) - \delta L^1(R) = 602.0 \text{ Hz} - 605.1 \text{ Hz} = -3.1 \text{ Hz} < 0$$

$$\Delta\delta^{SR}L^2 = \delta L^2(S) - \delta L^2(R) = 951.4 \text{ Hz} - 948.6 \text{ Hz} = 2.8 \text{ Hz} > 0.$$

Dies entspricht nach *Mosher* dem (*R*)-1,3-Diolmethylether **67**.

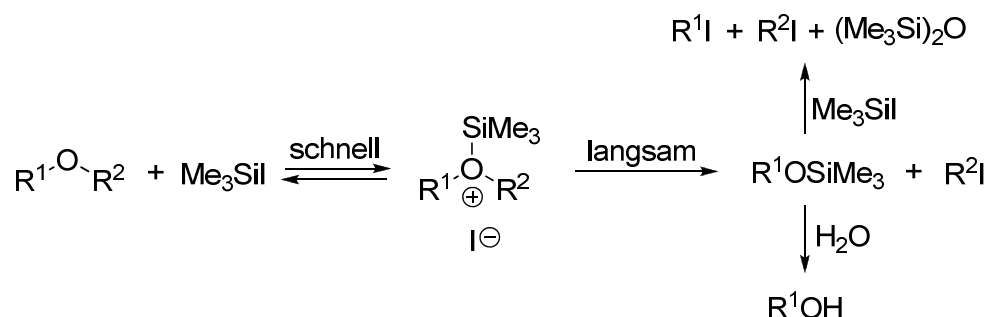
Damit wird gezeigt, dass beim Einsatz von (+)-Menthyl-TMS-Ether selektiv der (*R*)-1,3-Diol-methylether gebildet wird. Die beschriebene Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration, die hier für die Verbindung **67** ausführlich diskutiert wurde, wurde auch auf die anderen 1,3-Diol-methylether angewendet. Die Auswertung der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der MTPA-Ester mit den entsprechenden Differenzen der Verschiebungen signifikanter Protonen sind im Experimentellen Teil (Kapitel 8) dargestellt.

### 4.3 Etherspaltung

Die Darstellung der freien Diole aus den chiralen 1,3-Diol-methylethern der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion ist aus zwei Gründen sehr wichtig. Zum einen können aus den freien Diolen cyclische Acetale synthetisiert werden, die für die Aufklärung der relativen Konfiguration essentiell sind. Zum anderen sind 1,3-Diole wichtige Strukturelemente, vor allem bei polyketiden Naturstoffen, und stellen somit wichtige Bausteine dar. Ein leichter Zugang würde die Anwendungsbreite der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion vergrößern.

## Ergebnisse und Diskussion

Für die Spaltung von Methylethern wurden in der Vergangenheit einige zum Teil sehr drastische Methoden beschrieben, wie z.B. die Spaltung mit Bortrihalogeniden. Neuere Methoden beinhalten die *in situ*-Herstellung von HI und die Verwendung von Essigsäureanhydrid-/Lewissäure-Medien. Diese Methoden führen jedoch häufig zu Nebenreaktionen und damit zu Mischungen dealkylierter Produkte. In der Vergangenheit hat sich die Spaltung von Methylethern mit Trimethylsilyliodid bewährt. Dieses kann entweder vor der eigentlichen Reaktion aus Hexamethyldisiloxan und Iod an einer Aluminiumoberfläche oder während der Reaktion aus Chlortrimethylsilan und Natriumiodid *in situ* hergestellt werden. In der Umsetzung reagiert der Ether mit Trimethylsilyliodid in einem schnellen reversiblen Schritt zum silylierten Oxoniumiodid, das dann in einem nachgelagerten langsamen und irreversiblen Schritt zu den entsprechenden Trimethylsilylethern reagiert. In einem Überschuss Trimethylsilyliodid werden diese zu den entsprechenden Alkyljodiden und Hexamethyldisiloxan umgesetzt. Schließt man aber eine wässrige Aufarbeitung an, gelangt man quantitativ zum freien Alkohol (Schema 61).



Schema 61: Mechanismus der Etherspaltung mit Trimethylsilyliodid

In ersten von mir durchgeführten Arbeiten wurde die Etherspaltung mit den klassischen Methoden  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und  $\text{Bu}_4\text{NI}$  sowie Chlortrimethylsilan/ Natriumiodid durchgeführt. Die Reaktionsmischung wurde 4h unter Rückfluss gekocht. Leider konnten die Verbindungen **125** und **127** nur mit Ausbeuten von 7% und 2% isoliert werden. In einer weiteren Reaktion wurden der Ether, Chlortrimethylsilan und Natriumiodid in Acetonitril 6h unter Rückfluss gekocht, wodurch die Ausbeute auf 17% und 11% gesteigert werden konnte (Schema 62, Tabelle 16).

Beide Methoden laufen unter relativ drastischen Bedingungen ab und führten zu Reaktionsgemischen, die säulenchromatographisch getrennt werden mussten.

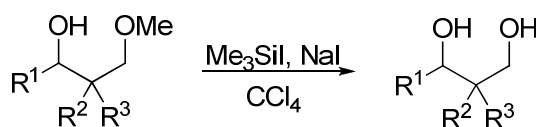


Schema 62: Methyletherspaltung mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  bzw.  $\text{Me}_3\text{SiCl}$

Tabelle 16: Ausbeuten der 1,3-Diole **125** und **127** nach der Methyletherspaltung

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Verbindung	Ausbeute
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , $\text{Bu}_4\text{NI}$ , 4h, 40 °C	<b>125</b>	7%
2		<b>127</b>	2%
3	$\text{Me}_3\text{SiI}$ , NaI, MeCN, 6h, 80 °C	<b>125</b>	17%
4		<b>127</b>	11%

Obwohl die Ausbeute durch die Verwendung von *in situ* hergestelltem Trimethylsilyliodid um den Faktor 2-3 gesteigert werden konnte, sind die erhaltenen Ergebnisse nicht zufriedenstellend. Aus diesem Grund wurde konzentriertes Trimethylsilyliodid zugegeben, anstatt dieses milde *in situ* zu generieren. Dieses Reagenz ist kommerziell erhältlich, ist jedoch empfindlich gegenüber Wasser und Licht und zersetzt sich leicht bei längerer Aufbewahrung. Bei der Etherspaltung wird Trimethylsilyliodid in leichtem Überschuss zu einer Lösung des Ethers in Tetrachlorkohlenstoff und katalytischen Mengen NaI gegeben (Schema 63). Die entsprechenden Ausbeuten sind in Tabelle 17 angegeben.



Schema 63: Reaktionsbedingungen: 100 mol% Ether, 110 mol%  $\text{Me}_3\text{SiI}$ , 1 mol% NaI, RT, 16h

## Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 17: Methyletherspaltung mit Me<sub>3</sub>Sil/ NaI

Eintrag	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Verbindung	Ausbeute
1	<i>i</i> Pr	Me	Me	<b>128</b>	70 %
2	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> -		<b>129</b>	47 %
3	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub>	H	<b>127</b>	52 %
4	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Et	Me	<b>130</b>	53 %
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	<b>125</b>	49 %

Die erhaltenen Ausbeuten zwischen 47%-70% liegen weit über den Ausbeuten der *in situ*-Methode.

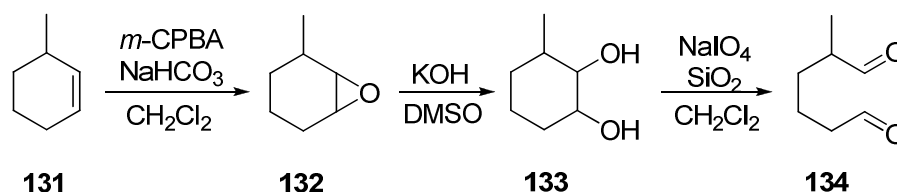
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Methyletherspaltung mit Me<sub>3</sub>Sil und katalytischen Mengen NaI zwar nicht quantitativ verläuft, sie aber dennoch eine gute Methode darstellt, um 1,3-Diole in annehmbaren Ausbeuten zugänglich zu machen. Die Bedingungen sind dabei so mild, dass die Enantioselektivitäten der 1,3-Diolether auch nach der Spaltung in den 1,3-Diolen erhalten bleiben.

### 4.4 Intramolekulare Tandem-Aldol-MPV-Reaktion

Wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben, wurde nach aufwendigen Optimierungsarbeiten erfolgreich ein Syntheseprotokoll für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion etabliert. Es gelang in der Homo- und Cross-Aldol-MPV-Reihe, 1,3-Diol-methylether mit sehr hohen Selektivitäten darzustellen und zu charakterisieren. Um das Spektrum der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion zu erweitern, wurde untersucht, inwiefern die Reaktion intramolekular ablaufen kann. Das erste Konzept sah die Reaktion eines Dialdehyds mit Isopropanol bzw. Cyclopentanol in Anwesenheit von trockenem LiClO<sub>4</sub> und katalytischen Mengen Trifluoressigsäure (1 mol%) vor. Während der Optimierungsarbeiten zeichnete sich die Tendenz ab, dass die Ausbildung eines quaternären Zentrums bei der Aldolreaktion einen positiven Effekt auf die Ausbeute des Produkts ausübt. Aus diesem Grund wurde  $\alpha$ -

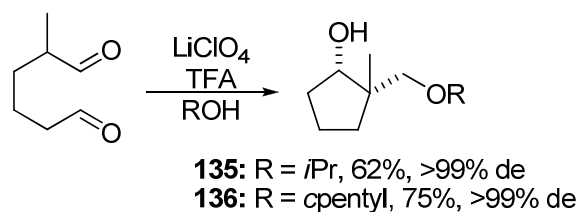


Methyladipaldehyd **134** als geeigneter Dialdehyd nach Schema 64 in einer Sequenz aus Epoxidierung, Epoxidöffnung und Periodatspaltung synthetisiert.



Schema 64: Darstellung von  $\alpha$ -Methyladipaldehyd

In der anschließend durchgeführten intramolekularen Tandem-Aldol-MPV-Reaktion wurde ein Fünfring mit einem quaternären Zentrum am Kohlenstoffatom, an dem die  $\alpha$ -ständige Methylgruppe sitzt, gebildet. Die cyclischen Verbindungen **135** und **136** wurden in guten Ausbeuten (62%, 75%) und hoch diastereoselektiv gebildet (Schema 65) [73].

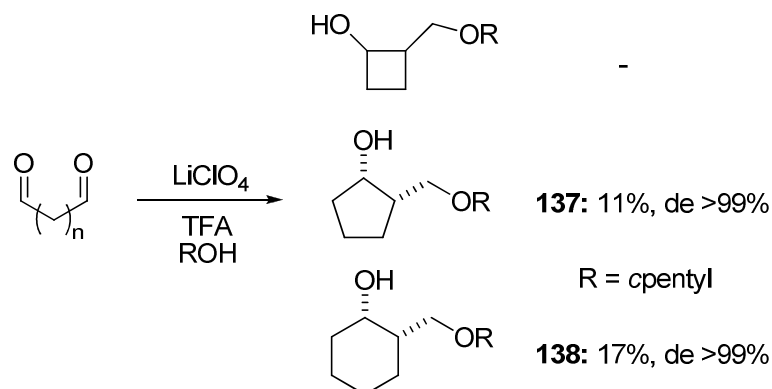


Schema 65: intramolekulare Tandem-Aldol-MPV-Reaktion

Die Ausbeuteunterschiede zwischen dem Isopropylether **135** und dem Cyclopentylether **136** zeigen nochmals die Bedeutung der Wahl des sekundären Alkohols für die Bildung des cyclischen 1,3-Diolethers. Die Ausbeuten von **135** und **136** korrelieren stark mit den Oxidationsenthalpien der gewählten sekundären Alkohole, die in Kapitel 5.2 ausführlich beschrieben wurden. Da Cyclopentanol die niedrigere Oxidationsenthalpie besitzt, kann es leichter als Reduktionsmittel reagieren und führt somit zu höheren Ausbeuten.

In weiterführenden Versuchen wurde versucht, unverzweigte Dialdehyde verschiedener Kettenlängen mit dem Ziel zur Reaktion zu bringen, cyclische 1,3-Diolether mit verschiedenen Ringgrößen darzustellen (Schema 66).

## Ergebnisse und Diskussion

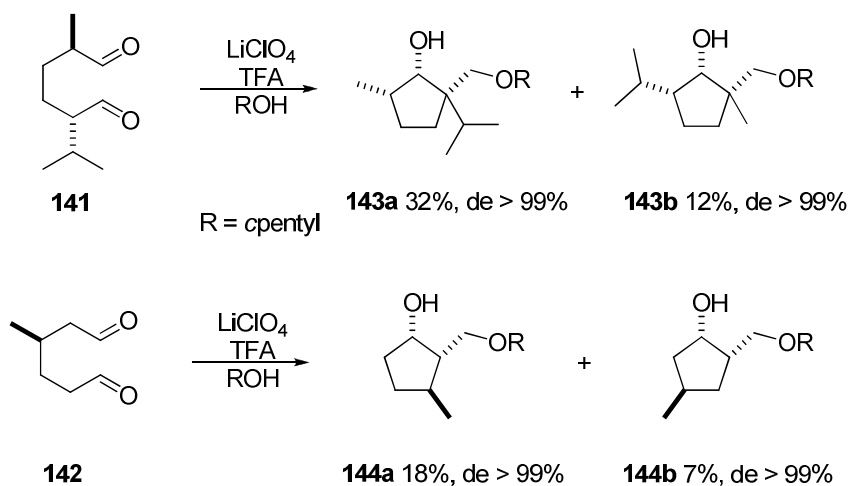


Schema 66: Darstellung cyclischer 1,3-Diolether verschiedener Ringgrößen

Die eingesetzten Dialdehyde wurden analog zum  $\alpha$ -Methyladipaldehyd nach Schema 66 synthetisiert. Allerdings sind sie wesentlich reaktiver als  $\alpha$ -Methyladipaldehyd **134**, weshalb sie bei tiefen Temperaturen ( $-20^\circ\text{C}$ ) umgesetzt und schon nach sehr kurzer Zeit (5 min) aufgearbeitet wurden. Deshalb konnten die penta- bzw. hexacyclischen Verbindungen **137** und **138** zwar isoliert werden, die Ausbeuten betrugen jedoch nur 11% und 17%. Auch in diesem Fall verlief die Reaktion hoch diastereoselektiv und es wurde jeweils nur ein Diastereomer isoliert. Die Synthese eines Vierrings gelang, vermutlich wegen der hohen Ringspannung im Produkt, nicht.

Trotz der geringen Ausbeuten für die Darstellung cyclischer 1,3-Diolether aus unsubstituierten Dialdehyden ist es doch vor allem mit  $\alpha$ -Methyladipaldehyd zum ersten Mal gelungen, die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion intramolekular und diastereoselektiv durchzuführen.

Dialdehyde sind kommerziell nicht erhältlich. Sie müssen aufwendig meist über mehrere Schritte aus Vorläufermolekülen, die zum Teil selbst schwer zugänglich sind, hergestellt werden. Neben  $\alpha$ -Methyladipaldehyd und den unverzweigten Aldehyden Adipaldehyd (**139**) und Heptandial (**140**) gelang die Darstellung zweier weiterer substituierter Dialdehyde **141** und **142**. Ihre Umsetzung unter den bekannten Bedingungen führte zur Isolierung der Verbindungen **143a** und **144a** (Schema 67).



Schema 67: Darstellung hochsubstituierter cyclischer 1,3-Diol-cyclopentylether **143a,b** und **144a,b**

Die isolierten cyclischen Verbindungen **143a** und **143a** besitzen jeweils 3 Stereozentren. Bemerkenswert ist, dass von jeweils vier möglichen Diastereomeren der Verbindungen **143a** und **143b** je nur ein Diastereomer gebildet wurde. Die Reaktion verläuft somit hochdiastereoselektiv. Als Nebenprodukte traten die möglichen Regioisomere mit 12% und 7% Ausbeute auf. Die Aufklärung der relativen Konfiguration erfolgte über H,H-NOESY-Experimente, deren Ergebnisse durch die Pfeile in Abbildung 27 gezeigt werden.

## Ergebnisse und Diskussion

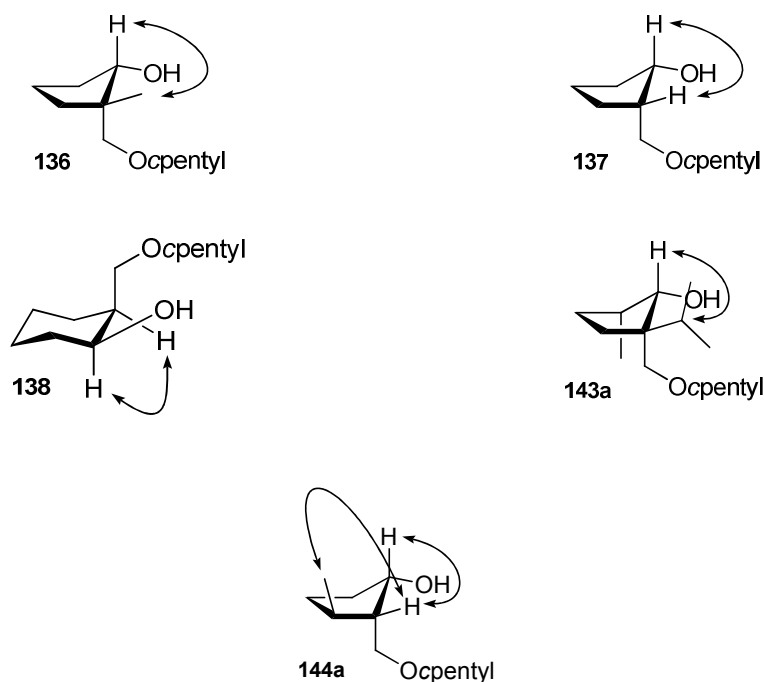


Abbildung 27: H,H-NOESY-Experimente der isolierten cyclischen 1,3-Diolether **136-138**, **143a**, **144a**

Anhand der bisher diskutierten Produkte der intramolekularen Tandem-Aldol-MPV-Reaktion konnte gezeigt werden, dass die Reaktion Potential für die stereoselektive Synthese hochfunktionalisierter Fünfringe, wie sie zum Beispiel in Steroiden vorkommen, besitzt. Die vorgestellten isolierten cyclischen 1,3-Diolether wurden mit enorm hoher Diastereoselektivität gebildet. Versuche der asymmetrischen Reaktionsführung analog zur enantioselektiven Tandem-Aldol-MPV-Reaktion mit Menthyl-TMS-Ether, Methanol,  $\text{LiClO}_4$  und TFA führten nicht zum Erfolg. Die isolierten cyclischen Verbindungen wurden als Racemate isoliert.

## 5 Thiochromane

### 5.1 Einleitung

Hoch substituierte Thiochromane nehmen aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu natürlich vorkommenden Chromanonon, Chromonen und Chromenen einen großen Stellenwert in der Chemie der Schwefel-Heterocyclen ein. Für die Klasse der Thiochromane wird eine Unterteilung in fünf Untereinheiten vorgenommen [81] : Thiochromane, Thiochromone, Isothiochromane, Benzothiopyrane und Benzo-thiopyryliumsalze (Abbildung 28).

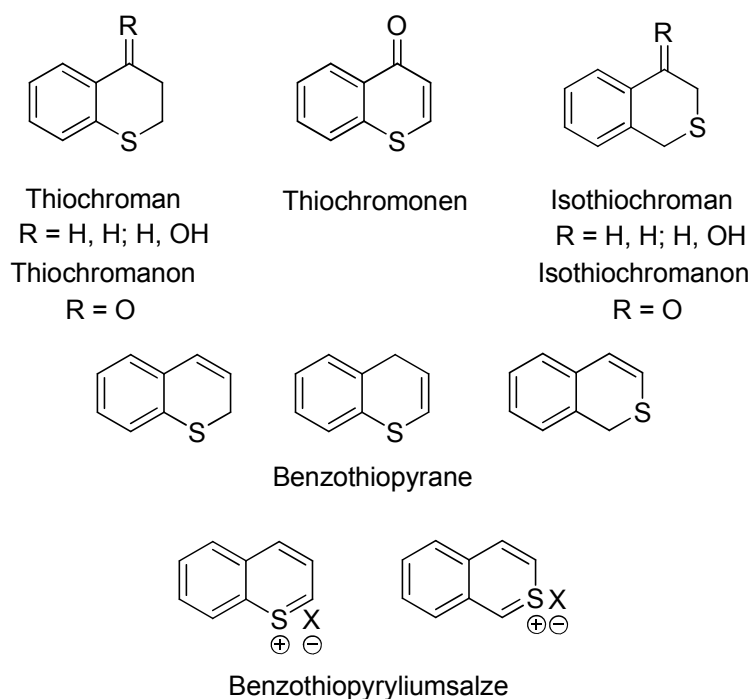


Abbildung 28: Einteilung der Thiochromane in Unterklassen

Thiochromane besitzen eine hohe biologische Aktivität und finden vielfältige Verwendung in der Technik und insbesondere in der pharmazeutischen Industrie. 7-Sulfamoylthiochroman-1,1-oxide werden beispielsweise als Diuretika gegen Herzinsuffizienz und Bluthochdruck eingesetzt [82, 83, 84, 85, 86, 87] , wohingegen Thiochroman-6-essigsäure entzündungshemmend, fiebersenkend und schmerzlindernd wirkt [88, 89] . Darüberhinaus wurden Thiochromane in

## Thiochromane

den letzten Jahren erfolgreich in der therapeutischen Behandlung von Lipogenese-Störungen [90] , funktionellen Magen-Darm-Krankheiten [91] , dem Reizdarmsyndrom [92] und neurologischen Krankheiten eingesetzt [93] . Sie können als Acetylcholinesterase-Inhibitoren [94] in der Behandlung von Alzheimer und als oral verabreichbarer Östrogenantagonist [95, 96] in der Brustkrebsbehandlung eingesetzt werden. Weiterhin inhibieren Thiochromane die HIV-1-Replikation in H9 Lymphocyten [97] . Im nicht-pharmazeutischen Bereich ist die vielfältige industrielle Verwendung als Zusatz in Treibstoffen [98] , Kunststoffen und Farben [99, 100] erwähnenswert. Thiochroman-S-oxid wird bei der Extraktion von Uran verwendet [101] .

Auf Grund der vielfältigen Verwendung der Thiochromane ist ein leichter und stereoselektiver Zugang zu substituierten Thiochromanen von hohem Interesse. Die einschlägigen literaturbekannten Synthesen sollen im folgenden Abschnitt vorgestellt werden.

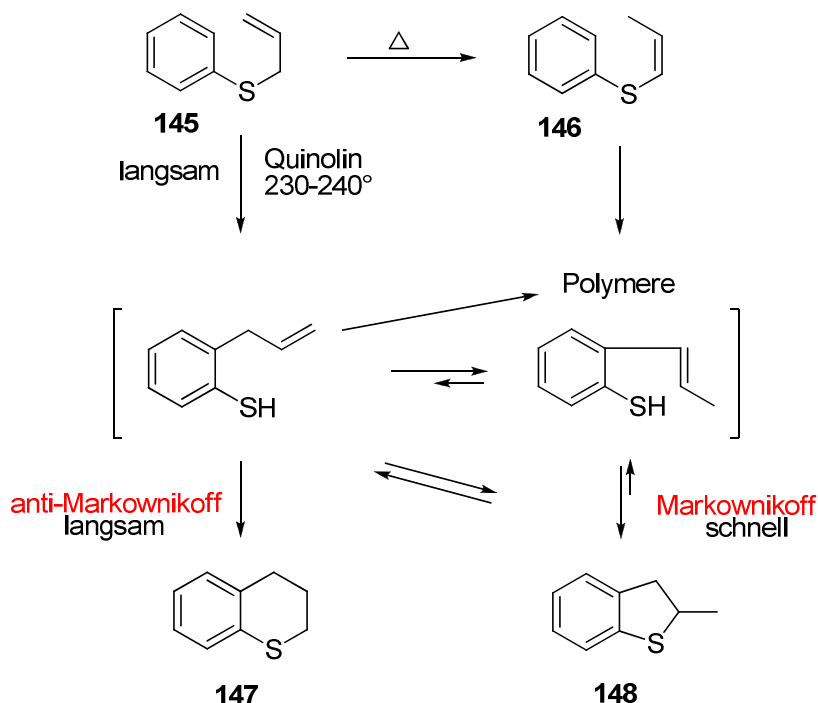
## 5.2 Synthese

Für die Synthese der Thiochromane (4-Thioaryl-2,3,4-trihydro-1-benzothio-pyran) sind verschiedene Methoden literaturbekannt:

- i. Thio-*Claisen*-Umlagerung von Allyl-Phenyl-Sulfiden [81, 102, 103, 104] ,
- ii. Intramolekulare elektrophile aromatische Substitution von Arylthioethern, die eine elektrophile funktionelle Gruppe besitzen (Carbonyle [81, 105] , Chloride [106, 107] , Thioacetale [108] , am Schwefel gebundene Alkohole [102, 109] ),
- iii. Reduktion der korrespondierenden Thiochromone und Thiochromanone [81, 110, 111] ,
- iv. *Diels-Alder*-Cycloaddition [112, 113] .

i. Die Thio-*Claisen*-Umlagerung

Die klassische Variante für die Synthese von Thiochromanen ist die Thio-*Claisen*-Umlagerung des entsprechenden Allylphenylsulfides. *Kwart* und *Hackett* beschreiben 1962 die Synthese von 2-Methyl-2,3-dihydrobenzothiophen durch Destillation von Allylphenylsulfid in einem hochsiedenden Amin [114]. Beim Versuch, die beschriebene Synthese nachzuvollziehen, isolierten *Meyers* et. al. 1963 das isomere sechsgliedrige Thiochroman **147** als *Claisen*-Hauptprodukt und beschrieben erstmals eine Methode zur Darstellung eines Thiochromans (Schema 68) [115].



Schema 68: Thio-*Claisen*-Umlagerung von Allylphenylsulfid **145**

Es wird beschrieben, dass nach zwei Stunden Rückfluss das Thiophenderivat **148** und das Thiochroman **147** mit 25% bzw. 30% Ausbeute isoliert werden konnten. Bei verlängerten Reaktionszeiten erhöht sich die Ausbeute zugunsten des Thiochromans. Ausgehend von dieser Beobachtung formulierten *Meyers* et. al. den in Schema 68 dargestellten Reaktionsweg. Allylphenylsulfid **145** kann in der Wärme zu Verbindung **146** isomerisieren. Beide Isomere vollziehen die Thio-*Claisen*-Umlagerung bzw. Doppelbindungsisomerisierung zu den zwei ge-

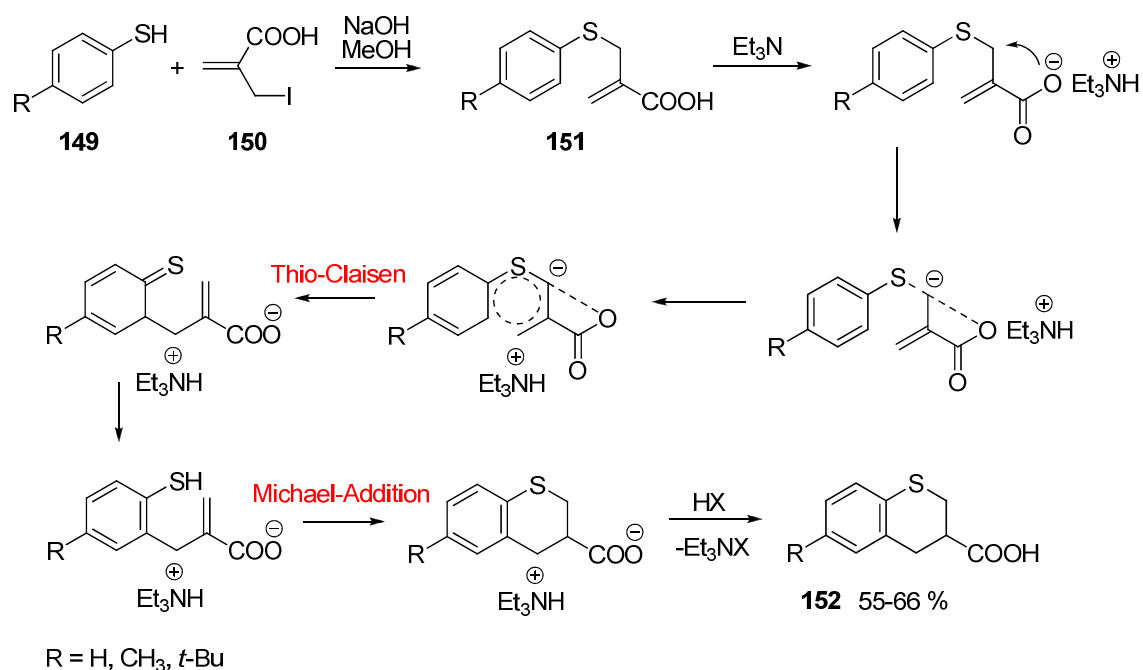
## Thiochromane

zeigten Intermediaten. Anschließend erfolgt die elektrophile Addition an das unsymmetrisch substituierte Alken. Die *Markoffnikoff*-Regel besagt, dass bei der elektrophilen Addition an asymmetrische Alkene das Wasserstoffatom immer an das bereits wasserstoffreichere Kohlenstoffatom gebunden wird. Das Elektrophil wird dementsprechend an das wasserstoffärmere, also höher substituierte Kohlenstoffatom gebunden. Ursache ist die bessere Stabilisierung des intermediär gebildeten Carbeniumions am tertiären Kohlenstoffatom. Die Bildung des Thiophenderivats müsste demnach bevorzugt sein. Tatsächlich erfolgt diese schnell, während die Bildung des Thiochromans **147** als *anti-Markownikoff*-Produkt langsam erfolgt. Als Erklärung für die Bildung des Thiochromans als Hauptprodukt nach langen Reaktionszeiten nennt *Meyers* reversible Reaktionsschritte bei der Bildung des *Markownikoff*-Produkts, wohingegen die Bildung des *anti-Markownikoff*-Produkts irreversibel geschieht. Als Ursache wird die verminderte Ringspannung des gebildeten Sechsrings und damit die höhere Stabilität im Gegensatz zum Fünfring genannt. Ein weiterer Beleg für diese Aussage ist die Tatsache, dass *Meyers* die Bildung des Thiochromans aus dem Thiophenderivat beschreibt.

Auf dem von *Meyers* beschriebenen Weg sind nur unsubstituierte Thiochromane zugänglich. Einen Zugang zu substituierten funktionalisierten Thiochromanen beschrieben *Swaminathan* et. al. 1976 [104]. Sie formulierten die Synthese von Thiochroman-3-carbonsäuren **152** mit Hilfe einer *Claisen*-Umlagerung von  $\alpha$ -Arylthiomethylacrylsäure **151** mit Triethylamin in *o*-Dichlorbenzol. Während der Umlagerung entsteht eine intramolekulare Wechselwirkung mit der Carboxylgruppe gefolgt von einer *Michael*-Addition. Als Produkt werden Thiochroman-3-carbonsäuren **152** in moderaten Ausbeuten erhalten (Schema 69).



## Thiochromane



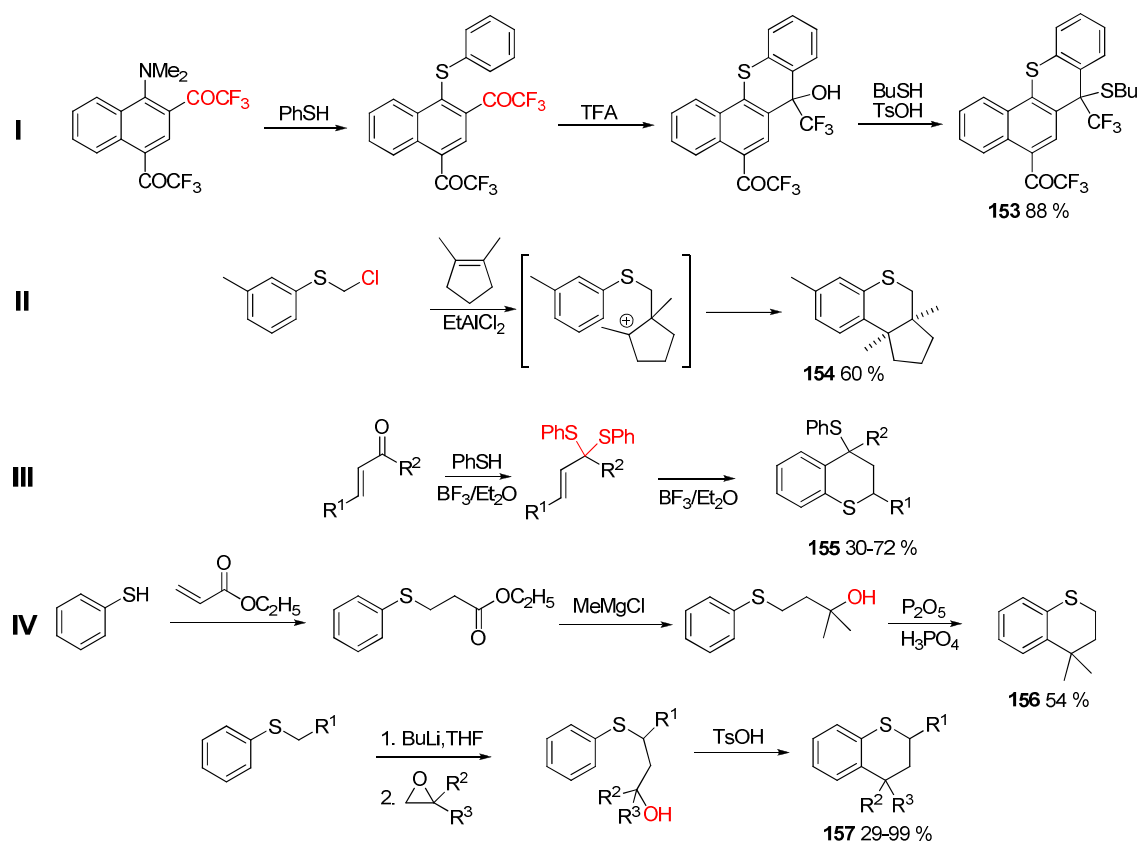
Schema 69: Mechanismus zur Darstellung von Thiochroman-3-carbonsäuren [104]

Der Grad der Substitution kann durch die eingesetzten Halogenallylverbindungen **150** gesteuert werden. Neben  $\alpha$ -Arylthiomethylacrylsäure **151** werden auch Reaktionen mit aliphatischen Allylhalogeniden und Additionen an Epoxide beschrieben.

### ii. Intramolekulare elektrophile aromatische Substitution von Arylthioethern

Voraussetzung für die Darstellung der Thiochromane über eine intramolekulare elektrophile aromatische Substitution sind Arylthioether-Vorläufermoleküle, die eine elektrophile funktionelle Gruppe besitzen. In der Literatur werden Carbonyle (I), Chloride (II), Thioacetale (III) und Alkohole (IV) beschrieben (Schema 70).

## Thiochromane



Schema 70: Arylthioether-Vorläufermoleküle und intramolekulare elektrophile aromatische Substitution zur Bildung der Thiochromane **153-157**

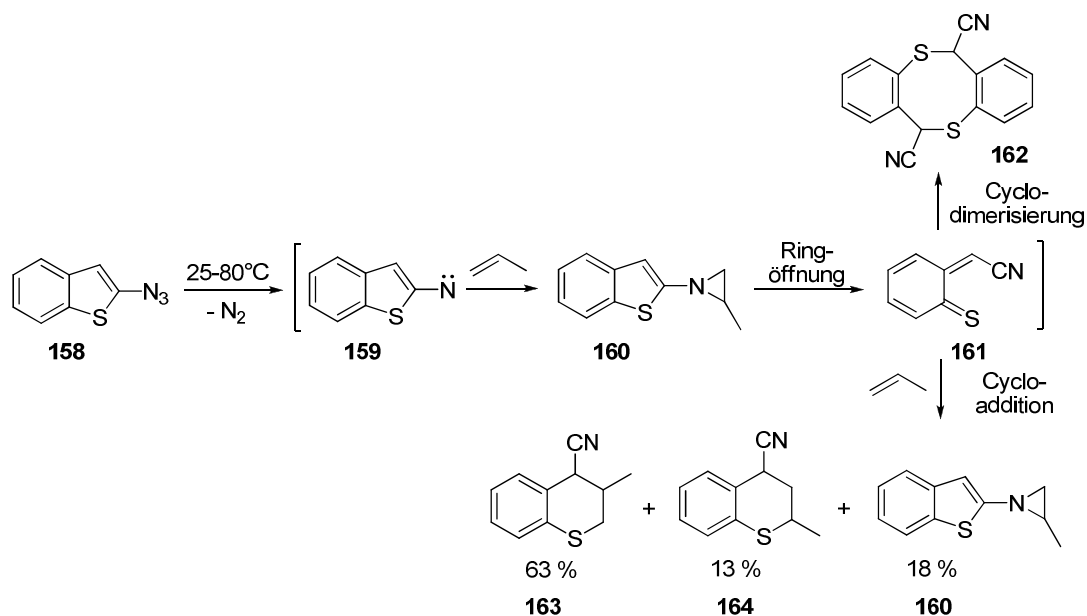
Die intramolekulare elektrophile aromatische Substitution von Arylthiolethern erfolgt meist mit Vorläufermolekülen, die zuvor in mehreren Stufen und zum Teil unter Verwendung aggressiver Chemikalien aufwendig synthetisiert werden müssen.

### iii. Reduktion von Thiochromanonen

Thiochromane können leicht durch Reduktion der entsprechenden Thiochroman-4-one dargestellt werden. Dies geschieht entweder durch katalytische Hydrogenierung im System Essigsäure/Perchlorsäure oder mit Hilfe einer Reduktion nach *Wolff-Kishner* oder nach *Clemmensen* [81, 110, 111]. Allerdings müssen mit dieser Methode im Vorfeld substituierte Thiochromanone dargestellt werden.

iv. *Diels-Alder* – Cycloaddition

*Spagnolo* und *Zanirato* beschrieben 1988 die Darstellung von 1-(2-Benzo[*b*]thienyl)aziridinen und 4-Cyanothiochromanen durch thermische Fragmentierung von 2-Azidobenzo[*b*]thiophen [113]. Unter Wärmeeinwirkung gibt 2-Azidobenzo[*b*]thiophen **158** ein Molekül Stickstoff ab. Das intermediär gebildete 2-Nitrenobenzo[*b*]thiophen **159** reagiert mit Propen zum Aziridin **160**, das unter Ringöffnung weiter zum Enthion **161** reagiert. Aus dem Enthion erfolgt dann entweder eine Cyclodimerisierung (**162**) oder in Anwesenheit von Alkenen eine Cycloaddition zu den Thiochromanen **163** und **164** (Schema 71).



Schema 71: Diels-Alder-Cycloaddition für die Darstellung substituierter Thiochromane

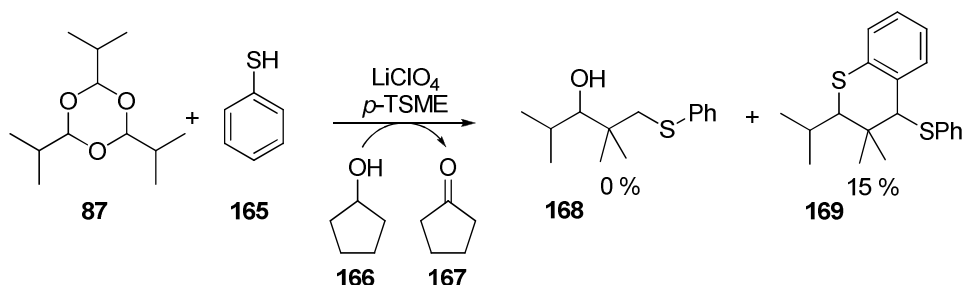
Die Thermolyse des Azids **158** in elektronenreichen Alkenen (z.B. Propen, Hex-1-en, 2-Methylpropen) führte zur Bildung der Produkte **160**, **163-164** in den angegebenen Ausbeuten. Die Thiochromane **163** und **164** werden als Hauptprodukte isoliert. Werden elektronenarme Alkene wie Methylacrylat oder Acrylonitril verwendet, verläuft die Reaktion zugunsten der Aziridine, die dann mit 65 % als Hauptprodukte isoliert werden können. Die entsprechenden Thiochromane werden in niedrigen Ausbeuten von 27 % isoliert.

## Thiochromane

Zusammenfassend kann zur Darstellung von Thiochromanen gesagt werden, dass ein Zugang zu verschiedenen substituierten Schwefel-Heterocyclen zwar möglich ist, aber zum Teil sehr aggressive Substrate und aufwendige Vorstufen eingesetzt werden müssen. Außerdem realisiert keine der Methoden den Aufbau von verschiedenen substituierten quaternären Kohlenstoffzentren am C(3)-Kohlenstoffatom des Thiochromans. Aufgrund der hohen biologischen Aktivität und der vielfältigen Verwendung der Thiochromane in Pharmazie und Technik ist eine Reaktion zur Synthese dieses Substitutionsmuster von hohem Interesse.

### 5.3 Stereoselektive Synthese hochsubstituierter Thiochromane

Während der Optimierungsarbeiten der Tandem-Aldol-*Meerwein-Verley-Ponndorf*-Reaktion wurde auch Thiophenol als Nucleophil eingesetzt. Die Bildung von Thioethern sollte leichter möglich sein, so dass eine Verlagerung des Gleichgewichts auf die Produktseite begünstigt wird. Neben dem Trioxan als Aldehydkomponente,  $\text{LiClO}_4$  und *p*-TSME wurde Cyclopentanol als Reduktionsäquivalent eingesetzt. Nach der Aufarbeitung konnte ein kristalliner weißer Feststoff isoliert werden. NMR-spektroskopische Untersuchungen und die Röntgenstrukturanalyse der Verbindung zeigten, dass statt der erwarteten Verbindung **168** das Thiochroman 2-Isopropyl-3,3-dimethyl-4-(phenylthio)thiochroman **169** mit einer Ausbeute von 15 % gebildet wurde (Schema 72).



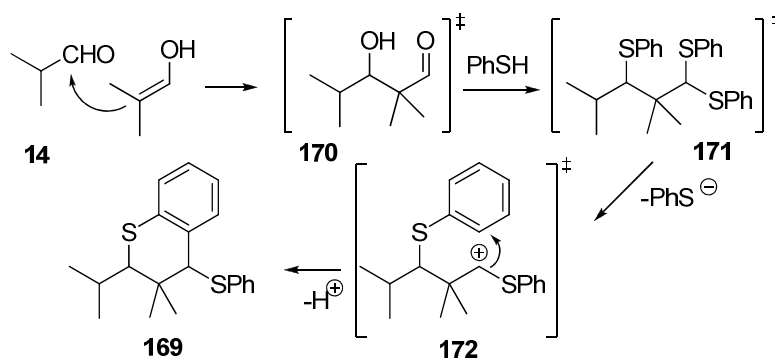
Schema 72: Darstellung des Thiochromans **169** mit den nicht-optimierten Reaktionsbedingungen der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion

Diese Reaktion zeigt, dass auf diesem Weg ein potentieller und milder Zugang zu Thiochromanen möglich ist. Dabei stellt sich zunächst die Frage, welche der eingesetzten Komponenten im Sinne der Atomökonomie notwendig sind. Neben der Aldehydkomponente und Thiophenol ist auch die Kombination von  $\text{LiClO}_4$  und *p*-TSME essentiell. Ein Verzicht auf eines der genannten Edukte führt nicht zur Bildung des Thiochromans. Auf Cyclopentanol als Reduktionsäquivalent kann verzichtet werden, da kein Oxidations-/ Reduktionsschritt abläuft.

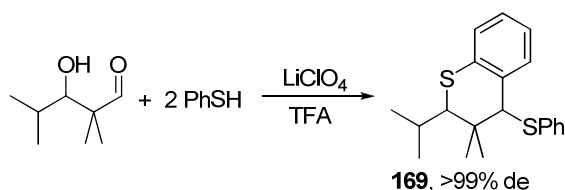
Die dargestellte Synthese von neuartig C(2) und C(3) substituierten Thiochromanen stellt eine wertvolle Methode für den Aufbau des Thiochromangerüsts mit definiert konfigurierten stereogenen Zentren dar. Vergleichbare Thiochromane mit dem beschriebenen Substitutionsmuster besonders an C(3) sind in der Literatur nicht beschrieben. Der zugrundeliegende Reaktionsmechanismus ist nicht im Detail bekannt, könnte aber als folgende Mehrstufensequenz formuliert werden: Im System  $\text{LiClO}_4/\text{TFA}$  wird eine Aldoladdition enolisierbarer Aldehyde in Gegenwart von Thiophenol vollzogen, die von einer elektrophilen Cyclisierung einer kationischen Spezies zum entsprechenden Thiochroman gefolgt wird (Schema 73). Die Reaktion verläuft vermutlich über eine Thioacetal-Zwischenstufe, die auch von Cossy et. al. in einer ähnlichen Lewissäure katalysierten Reaktion von  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Carbonylkomponenten mit Thiophenol als Zwischenprodukt isoliert werden konnte [108]. Die Bildung der Thiofunktionalität im Thioacetal **171** in der von mir vorgestellten Reaktion ist über zwei Wege denkbar. Zum einen kann durch Eliminierung von Wasser aus der Aldolzwischenstufe eine  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Carbonylverbindung entstehen, die dann mit Thiophenol in einer elektrophilen Addition das Thioacetal **171** bildet. Dies ist aber unwahrscheinlich, da aufgrund des quaternären Kohlenstoffzentrums nur die unstabilisierte nicht konjugierte  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Carbonylverbindung entstehen kann. Zum anderen ist denkbar, dass das Thioacetal **171** durch Aldolreaktion mit einem zuvor gebildeten Thioacetal des Aldehyds entsteht. Im Anschluss an die Bildung des Thioacetals **171** kann dann das Thiochroman durch elektrophile Cyclisierung einer kationischen Spezies **172** gebildet werden (Schema 73). Unterstützt wird dieses Modell durch Experimente, die mit  $\beta$ -Hydroxyaldehyden durchgeführt wurden. Setzt man zuvor isolierte  $\beta$ -

## Thiochromane

Hydroxyaldehyde mit Thiophenol in Anwesenheit von  $\text{LiClO}_4$  und katalytischen Mengen Trifluoressigsäure um, so wird das entsprechende Thiochroman mit hoher Diastereoselektivität erhalten (Schema 74).



Schema 73: Modell für einen möglichen Mechanismus für die Bildung von Thiochromanen über eine Thioacetal-Zwischenstufe



Schema 74: Synthese des Thiochromans **169** ausgehend vom  $\beta$ -Hydroxyaldehyd

Um die erhaltene Ausbeute von 15% zu erhöhen, wurden in diesem neuen Reaktionssystem Optimierungsarbeiten an allen Komponenten durchgeführt.

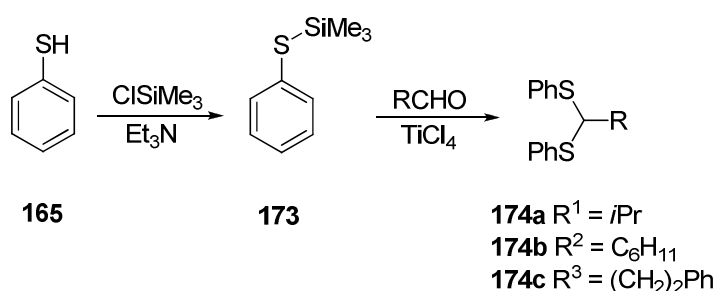
## 5.4 Optimierung der Reaktionsbedingungen

### i. Aldehydkomponente

Neben den frisch destillierten Aldehyden wurden die korrespondierenden Trioxane eingesetzt. Beim Vergleich beider Carbonylkomponenten werden Ausbeuteunterschiede des gebildeten Thiochromans von bis zu 20 % zugunsten des Trioxans beobachtet. Die Trioxane können leicht aus dem Aldehyd mit katalytischen Mengen  $\text{TMSCl}$  synthetisiert werden und sind im Fall von Isobutyralde-

hyd, Cyclohexancarboxaldehyd und Hydrozimtaldehyd kristalline Feststoffe, die gut gelagert werden können und über längere Zeit oxidationsstabil sind.

Desweiteren wurden cyclische und acyclische S,S-Acetale synthetisiert. Die räumliche Nähe bzw. Präformation der Carbonylkomponente und Thiophenol im Acetal sollte sich positiv auf die Bildung des Thiochromans auswirken. Schema 75 zeigt die Synthese der eingesetzten S,S-Acetale **174a-c** [116] .



Schema 75: Synthese von S,S-Acetalen **174a-c**

Sowohl die Umsetzung der Acetale allein als auch die weitere Zugabe der Aldehydkomponente in Form von Trioxan führte in schlechten Ausbeuten zu den entsprechenden Thiochromanen. Auch die Zugabe von 1-Alkenylsulfiden, die als Nebenprodukt bei der Synthese der S,S-Acetale isoliert wurden, konnte die Ausbeute an Thiochroman nicht steigern [117] . In Analogie zur Tandem-Aldol-MPV-Reaktion können auch in der Thiochroman-Reihe keine funktionalisierte Aldehyde für den Aldolschritt (z.B. Benzyloxyacetaldehyd, Ethylglyoxalat, Glyceraldehyd, Hydroxyacetaldehyd) eingesetzt werden. Keiner der genannten Aldehyde konnte in ein Thiochroman eingebaut werden. Die fehlende Reaktivität liegt vermutlich an der Komplexbildung des  $\text{LiClO}_4$ . Eine Ausnahme für funktionalisierte Aldehyde stellen im Vorfeld synthetisierte  $\beta$ -Hydroxyaldehyde dar. Die anschließende Umsetzung mit Thiophenol,  $\text{LiClO}_4$  und katalytischen Mengen Trifluoressigsäure führt zur Bildung des entsprechenden Thiochromans. In dieser Reaktion werden der Aldolschritt und die elektrophile Cyclisierung in zwei Schritten in eine zweistufige Synthese aufgeteilt. Die zuvor genannten funktionalisierten Aldehyde **92a-92i** (vgl. S. 42), die den Aldolschritt unter den Reaktions-

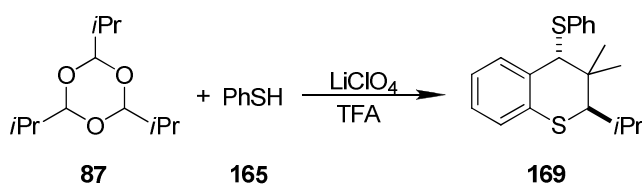
## Thiochromane

bedingungen in einem Eintopfverfahren noch vollziehen müssen, gehen diese Reaktion nicht ein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass optimale Ausbeuten bei der Variation der Aldehydkomponente beim Einsatz des Trioxans erhalten wurden. Die Trioxane sind darüberhinaus leicht zugänglich und stabil. Die S,S-Acetale bzw. 1-Alkenylsulfide müssen dagegen über zwei Stufen mit anschließender säulenchromatographischer Trennung hergestellt werden. Zusammen mit den geringeren Ausbeuten bei der Umsetzung zum Thiochroman stellen sie keine Alternative zu den Trioxanen dar.

### ii. Lewissäure

Wie in der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion wurden die eingesetzten Lewissäuren ausgehend von  $\text{LiClO}_4$  variiert. Um eine systematische Optimierung zu vollziehen, wurden zunächst verschiedene Perchlorate (Variation des Kations), dann verschiedene Lithiumsalze (Variation des Anions) eingesetzt. Bei Verwendung von  $\text{NaClO}_4$ ,  $\text{KClO}_4$ ,  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  und  $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$  wurde keine Reaktion beobachtet und alle Edukte konnten nach 2h unverändert dünnschichtchromatographisch detektiert werden. Auch nach drei Tagen zeigte sich keine Reaktion. Die Verwendung von  $\text{LiI}$ ,  $\text{LiBr}$  und  $\text{LiCl}$  führte zum gleichen Ergebnis. Zusätzlich getestete Lewissäuren, wie  $\text{TiCl}_4$  und  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , zeigten nicht die gewünschte Reaktivität. Wie in allen vorher beschriebenen Synthesen führt nur der Einsatz von  $\text{LiClO}_4$  zur Bildung des Thiochromans **169**. Damit wird nochmals die Ausnahmestellung dieser Lewissäure in den hier beschriebenen C-C-Bindungsknüpfungsprozessen unterstrichen. In einer Versuchsreihe wurde die optimale Menge  $\text{LiClO}_4$  als 100 mol% bestimmt (Schema 76, Tabelle 18).



Schema 76: Reaktionsbedingungen: 100 mol% Trioxan, 200 mol% PhSH, 1 mol% TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 12h, RT

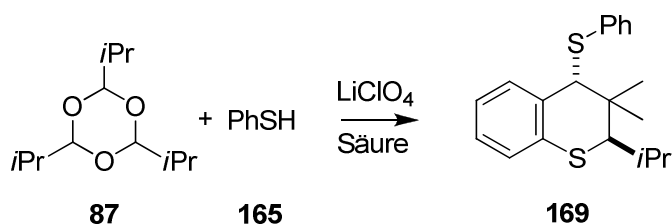


Tabelle 18: Optimierung der Menge an LiClO<sub>4</sub> für die Bildung von Thiochroman **169**

Eintrag	Menge LiClO <sub>4</sub>	Ausbeute
1	10 mol%	11%
2	50 mol%	37%
3	100 mol%	60%
4	250 mol%	51%

## iii. Protische Säure bzw. Säurederivat

Unter Berücksichtigung der bisher beschriebenen Optimierungen wurden verschiedene Säuren bzw. Säurederivate in katalytischen Mengen (1 mol%) in der iso-Butyraldehydreihe getestet (Schema 77, Tabelle 19).



Schema 77: Reaktionsbedingungen: 100 mol% LiClO<sub>4</sub>, 1 mol% Säure, RT, 4h

Tabelle 19: Darstellung des Thiochromans **169** mit unterschiedlichen protischen Säuren bzw. Säurederivaten

Säure	Ausbeute
CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Zersetzung
CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	61 %
CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Et	58 %
p-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>3</sub> Me	56 %
(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	49 %
CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> SiMe <sub>3</sub>	33 %
CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Li	0 %
CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Li	0 %

## Thiochromane

Dabei haben sich Trifluoressigsäure, Trifluoressigsäureethylester und Trifluormethansulfonsäuremethylester als beste Säurederivate herausgestellt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung der Lithiumsalze der entsprechenden Säuren (TFA,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ) keine Reaktion eintritt. *Bronstedt*-Säuren sind demnach essentiell. Diese Beobachtungen gleichen denen, die auch schon während der Optimierung der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion gemacht wurden. In folgenden Umsetzungen in der Thiochromanreihe wurde Trifluoressigsäure verwendet.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die optimale Menge an Trifluoressigsäure anhand der Reaktion von Schema 77 ermittelt.

Tabelle 20: Ermittlung der optimalen Menge Trifluoressigsäure in der Darstellung des Thiochromans **169**

TFA	Ausbeute
1 mol%	61 %
5 mol%	63 %
10 mol%	58 %
50 mol%	43 %
100 mol%	55 %
250 mol%	21 %

Die Ergebnisse in Tabelle 20 zeigen, dass die maximale Ausbeute bei 5 mol% Trifluoressigsäure erreicht wird. Darüberhinaus ist die Ausbeute bei Verwendung von nur 1 mol% TFA nur geringfügig niedriger. Aufgrund zunehmender Zersetzung nimmt die Ausbeute im Bereich von 50-250 mol% stark ab.

### iv. Lösungsmittel

Wie schon bei den Optimierungsarbeiten zur Tandem-Aldol-MPV-Reaktion wurde die Umsetzung in verschiedenen Lösungsmitteln getestet. Auch wenn die Reaktionen in der Tandem-Aldol-MPV-Reihe erfolgreich ohne Lösungsmittel durchgeführt werden konnten, bietet sich hier der Einsatz eines Lösungsmittels

wegen der vorwiegend festen Komponenten an. Auch hier zeichneten sich die gleichen Tendenzen wie in der Tandem-Aldol-MPV-Reihe ab, nämlich dass keine Reaktion stattfindet, sobald sauerstoffhaltige Lösungsmittel (z.B. THF, Et<sub>2</sub>O, Dimethoxyethan) zugegeben werden. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit Ergebnissen, die bei LiClO<sub>4</sub>-aktivierten stereo- und regioselektiven Alkylierungen von Aldehyden erhalten wurden [70]. Es wird angenommen, dass durch eine Komplexbildung mit sauerstoffhaltigen Lösungsmitteln die Lewisäureaktivität von LiClO<sub>4</sub> herabgesetzt wird. Als vorteilhafte Lösungsmittel haben sich chlorierte Lösungsmittel wie Dichlormethan, Chloroform und Dichlorethan erwiesen. Diese können im Gegensatz zu sauerstoffhaltigen Lösungsmitteln ohne Veränderung der Ausbeuten eingesetzt werden.

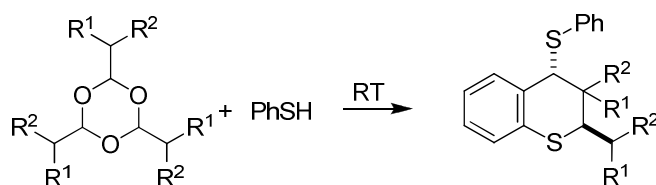
### 5.4.1 Zusammenfassung der optimierten Reaktionsbedingungen

Nach der Optimierung der Komponenten der Reaktion kann für die Synthese der Thiochromane das folgende Protokoll zusammengefasst werden: Als Aldehydkomponente werden die entsprechenden Trioxane (1 eq) der Aldehyde mit Thiophenol (3 eq), getrocknetem LiClO<sub>4</sub> (1 eq) und katalytischen Mengen Trifluoressigsäure (0.01 eq) umgesetzt. Im Fall des Thiochromans **169**, an dessen Synthese die Optimierungsarbeiten durchgeführt wurden, konnte die Ausbeute mit diesem Protokoll von 15% auf 61% gesteigert werden.

## 5.5 Aldol-/Cyclisierungsreaktion – Synthese ungekreuzter Thiochromane

Ausgehend von den Ergebnissen der Optimierungsarbeiten konnte ein allgemeines Syntheseprotokoll formuliert und erfolgreich für die Synthese verschiedener Thiochromane **169** und **175-177** eingesetzt werden (Schema 78, Abbildung 29).

## Thiochromane



Schema 78: Allgemeines Reaktionsschema für die Synthese ungekreuzter Thiochromane, Reaktionsbedingungen: 100 mol% LiClO<sub>4</sub>, 1 mol% TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 12h

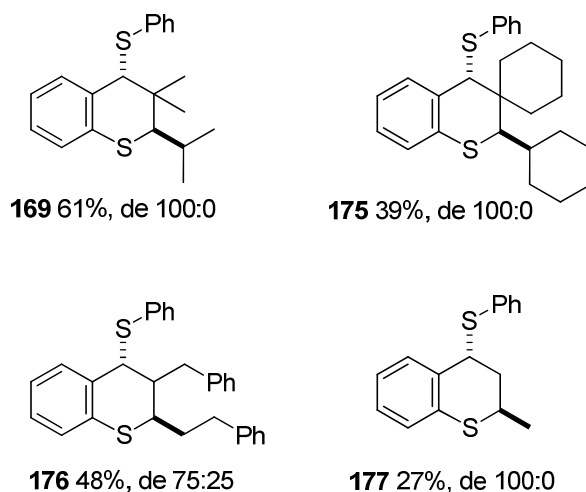


Abbildung 29: Synthetisierte hochsubstituierte Thiochromane **169**, **175-177**

Mit Ausnahme der Verbindung **176** wurden alle Thiochromane mit sehr hoher *anti*-Diastereoselektivität isoliert [118]. Weiterhin konnten die Thiochromane **169** und **175** mit einem quaternären Kohlenstoff am C(3)-Kohlenstoffatom synthetisiert werden. Die Synthese eines solchen Substitutionsmusters wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Für die Verbindung **169** konnte mit Hilfe der Molekülstruktur im Einkristall, die mit der Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden konnte, die *anti*-Konfiguration bestätigt werden (Abbildung 30).

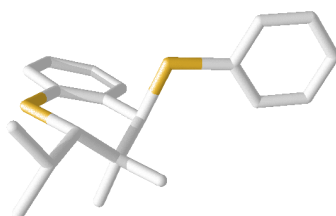


Abbildung 30: Molekülstruktur der Verbindung **169** im Einkristall bestimmt durch Röntgenstrukturanalyse, gelb: Schwefel, grau Kohlenstoff

Die Verbindung **176** wurde als einzige nicht diastereoselektiv gebildet. Anhand der gemessenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren konnte ein Verhältnis *anti:syn* 75:25 bestimmt werden. Abbildung 31 zeigt die erhaltenen Diastereomere der Verbindung **176** mit den chemischen Verschiebungen in ppm, Kopplungskonstanten und den prozentualen Verhältnissen.

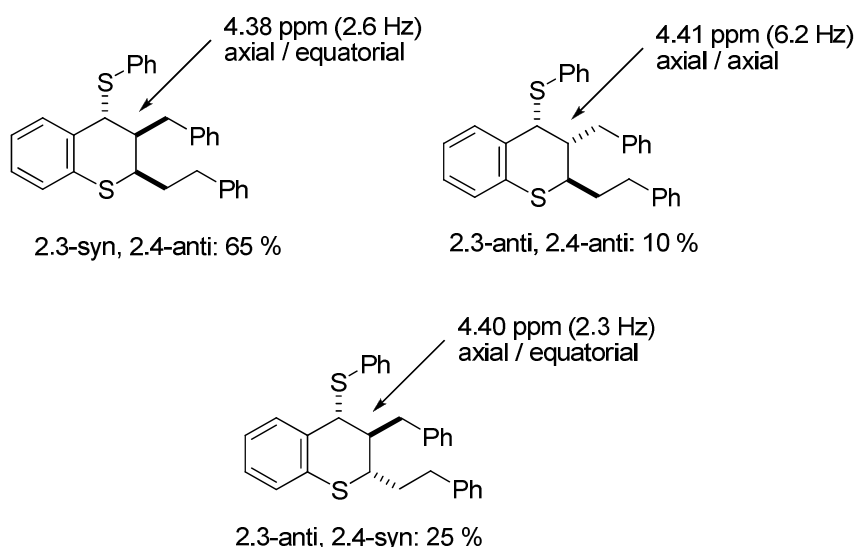


Abbildung 31: Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse der Verbindung **176**

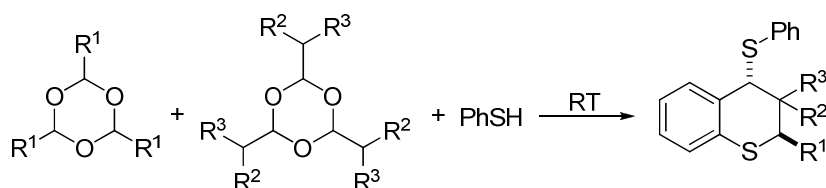
Die Homo-Aldol-/Cyclisierungsreaktion zur Synthese ungekreuzter Thiochromane verlief in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Unter milden Reaktionsbedingungen konnten C(2) und C(3) substituierte Thiochromane, die zum Teil quaternäre Kohlenstoffzentren besitzen, isoliert werden. Diese Ergebnisse waren die Motivation für die Durchführung einer Cross-Aldol-/Cyclisierungsreaktion zur Darstellung gekreuzter, vielfältig substituierter Thiochromane.

## 5.6 Cross-Aldol-/Cyclisierungsreaktion - Synthese gekreuzter Thiochromane

Nach der erfolgreichen Synthese der vier Thiochromane **169** und **175-177**, die über eine Homo-Aldol-Reaktion gebildet wurden, wurde das optimierte Syntheseprotokoll in einer Cross-Aldol-Reaktion angewendet. Unter den beschriebenen

## Thiochromane

nen Reaktionsbedingungen wurden die entsprechenden Trioxane zweier verschiedener Aldehyde zur Reaktion gebracht (Schema 79).



Schema 79: Reaktionsbedingungen: 100 mol% LiClO<sub>4</sub>, 1 mol% TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 12h

Die folgenden auf gekreuzter Aldolreaktion basierenden Thiochromane wurden in durchschnittlichen bis guten Ausbeuten isoliert (Abbildung 32) [118] .

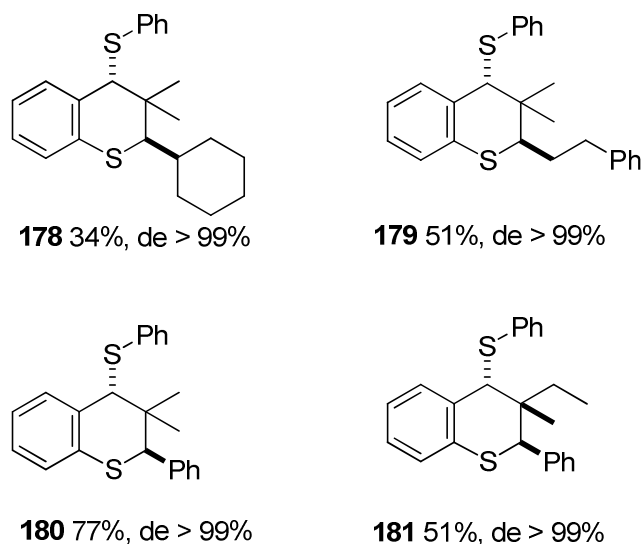


Abbildung 32: Synthese verschiedener substituierter gekreuzter Thiochromane **178-181**

Auch in der gekreuzten Reaktionsführung wurden alle Thiochromane mit überdurchschnittlichen Diastereoselektivitäten (>99% de) isoliert. Weiterhin weist die Reaktion eine sehr hohe Regioselektivität auf. Im Reaktionssystem LiClO<sub>4</sub>/ TFA wird stark zwischen der Carbonylaktivität der enolisierbaren Aldehyde unterschieden, so dass  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde (*iso*-Butyraldehyd, 2-Methylbutyraldehyd) selektiv als En-Komponente reagieren. Während der durchgeführten Synthesen konnten keine anderen Regioisomere isoliert werden. Für die Verbindungen **178** und **180** konnten Einkristalle für die Röntgen-

strukturanalyse isoliert und somit die gezeigte Konfiguration nachgewiesen werden (Abbildung 33 und 34).



Abbildung 33: Molekülstruktur des gekreuzten Thiochromans **178** im Einkristall bestimmt durch Röntgenstrukturanalyse, gelb: Schwefel, grau: Kohlenstoff

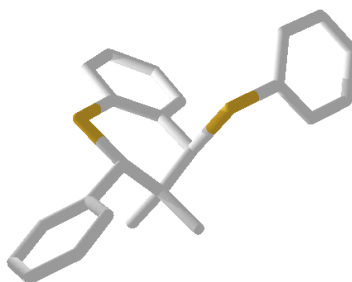


Abbildung 34: Molekülstruktur des gekreuzten Thiochromans **180** im Einkristall bestimmt durch Röntgenstrukturanalyse, gelb: Schwefel, grau: Kohlenstoff

Besonders bemerkenswert ist die Synthese der Verbindung **181**, die durch Umsetzung von Benzaldehyd und 2-Methylbutyraldehyd mit Thiophenol in Anwesenheit von  $\text{LiClO}_4$  und katalytischen Mengen Trifluoressigsäure gebildet wurde. Es konnte das hoch substituierte Thiochroman **181** isoliert werden, in dem drei benachbarte Stereozentren diastereoselektiv aufgebaut wurden. Es wurde wieder nur ein Stereoisomer isoliert. Außerdem ist es erstmalig gelungen, ein asymmetrisches quaternäres Zentrum an C(3) eines Thiochromans aufzubauen. Mit Hilfe von  $\text{H,H-NOESY}$ -Experimenten konnte die Konfiguration von Verbindung **181** aufgeklärt werden (Abbildung 35).

## Thiochromane

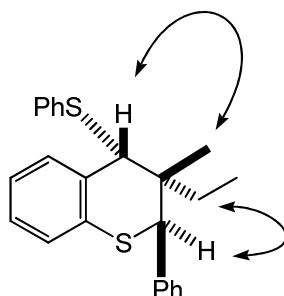


Abbildung 35: H,H-NOESY-Experiment zur Aufklärung der Konfiguration der Verbindung **181**

### 5.7 Zusammenfassung

Während der Promotion konnte eine einfache Methode für die stereoselektive Synthese von Thiochromanen entwickelt werden. Mit Hilfe eines optimierten Syntheseprotokolls konnte ein Zugang sowohl zu ungekreuzten als auch gekreuzten Thiochromanen mit sehr hoher *anti*-Diastereoselektivität geschaffen werden. Die *anti*-Konfiguration der Thiochromane konnte durch eine Kombination aus chemischer Korrelation, H,H-NOESY-NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei nachgewiesen werden. Ein besonderes Highlight gelang mit der Synthese des Thiochromans **181**, in dem stereoselektiv drei benachbarte Stereozentren, darunter ein quaternäres Kohlenstoffatom am C(3), aufgebaut wurden. Vergleichbare Thiochromane mit dem beschriebenen Substitutionsmuster besonders an C(3) sind nicht literaturbekannt. Aus diesem Grund stellt die Synthese von neuartigen C(2) und C(3) substituierten Thiochromanen im Eintopfverfahren und unter milden Reaktionsbedingungen eine wertvolle Methode für den Aufbau des Thiochromangerüsts mit stereogenen Zentren dar.



## 6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Tandem-Aldol-*Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reaktion zur Darstellung von 1,3-Diolethern als Eintopfverfahren entwickelt. Dadurch wird eine Reaktion in nur einem Reaktionsschritt ermöglicht, wohingegen die klassische Synthese von 1,3-Diolethern nur in drei aufwendigen Stufen möglich ist.

Basierend auf Vorarbeiten aus dem Arbeitskreis *Mahrwald* konnte ein Syntheseprotokoll entwickelt werden, das durch geschickte Wahl der Reaktionspartner, eines Katalysatorsystems aus  $\text{LiClO}_4$ / Trifluoressigsäure und geeigneter Reaktionsbedingungen die drei essentiellen Schritte der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion – den Aldolschritt, die MPV-Reduktion und die Veretherung – in einem Eintopfverfahren kombiniert. Unter diesen Reaktionsbedingungen gelang die stereoselektive Synthese von 1,3-Diolethern, sowohl auf Basis einer Homo-Aldol- als auch einer Cross-Aldol-MPV-Veretherungsreaktion. Mit dem entwickelten Protokoll für die Tandem-Aldol-MPV-Reaktion konnten verschiedene neuartige, nicht literaturbekannte 1,3-Diolether isoliert und vollständig charakterisiert werden. In Kombination mit systematischen Versuchen konnten mechanistische Fragen beantwortet und experimentell bestätigt werden. So konnte mit Hilfe NMR-spektroskopischer Untersuchungen mit deuterierten sekundären Alkoholen gezeigt werden, dass die Reduktion, ein Schlüsselschritt der Reaktion, über einen 1.5-Hydridtransfer im Sinne einer MPV-Reduktion verläuft. In weiterführenden Experimenten konnte darüberhinaus gezeigt werden, dass die Fähigkeit eines sekundären Alkohols zur Hydridübertragung stark von seiner Oxidationsenthalpie abhängt und damit die Ausbeute an 1,3-Diolether gesteigert werden konnte.

Mit diesen Erkenntnissen konnte erstmals eine asymmetrische Variante der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion konzipiert werden. Durch die Wahl zweier Alkohole, die sich stark in ihren Oxidationsenthalpien unterscheiden, konnte eine Differenzierung zwischen dem reduzierenden sekundären Alkohol und einem verethernden primären Alkohol erreicht werden. Dabei hat sich eine Kombination

## Zusammenfassung

von chiralem Menthol und Methanol bewährt, wodurch die Reaktion mit hoher Chemoselektivität und ohne Konkurrenzreaktionen abläuft. Mit Hilfe dieser neuen Reaktionsbedingungen der asymmetrischen Tandem-Aldol-MPV-Reaktion gelang erstmals die Synthese von chiralen 1,3-Diolethern in einer Eintopfreaktion mit sehr guter Regio- und guter bis sehr guter Diastereo- und Enantioselektivität. Neben der Umsetzung eines aliphatischen Aldehyds in einer Homo-Aldol-MPV-Veretherungsreaktion ist auch hier die Reaktion mit einer Kombination zweier aliphatischer Aldehyde in einer analogen Cross-Aldol-MPV-Veretherungsreaktion zu gemischten chiralen 1,3-Diolethern gelungen. Von den dabei isolierten, nicht literaturbekannten 1,3-Diolethern wurde die relative und absolute Konfiguration mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Experimenten aufgeklärt.

Bemerkenswert ist die Möglichkeit der Steuerung der asymmetrischen Synthese und damit des selektiven Zugangs zu jeweils einem Enantiomer der 1,3-Diolether durch Wahl von (-)- bzw. (+)-Menthol. Die beobachteten Selektivitäten konnten durch die Formulierung eines Reaktionsmechanismus erklärt werden. Darin laufen alle drei Schritte der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion: der Aldolschritt, die MPV-Reduktion und die Veretherung, in der Koordinationssphäre des Lithiums und damit in räumlicher Nähe ab. Mit den Erkenntnissen aus diesem postulierten Mechanismus gelang es mit Hilfe umfangreicher Optimierungsarbeiten, die ursprünglichen Ausbeuten von unter 10% um den Faktor 5 zu steigern.

Neben der Synthese von chiralen 1,3-Diolethern konnte ein Zugang zu den entsprechenden chiralen 1,3-Diolen geschaffen werden, die als Strukturelemente in polyketiden Naturstoffen eine wichtige Verbindungsklasse darstellen. Da die Diole nicht direkt in einer Tandem-Aldol-MPV-Reaktion darstellbar sind, wurde ausgehend von chiralen 1,3-Diolethern die Spaltung der Methylether untersucht. Mit Hilfe von  $\text{Me}_3\text{SiI}$  und katalytischen Mengen  $\text{NaI}$  konnte eine Methode für die Spaltung des Methylethers etabliert werden, die in guten Ausbeuten unter milden Reaktionsbedingungen und unter Erhalt der stereochemischen Information einen Zugang zu den entsprechenden chiralen 1,3-Diolen bietet.

Als Erweiterung der klassischen Tandem-Aldol-MPV-Reaktion gelang erstmals eine intramolekulare Variante mit der Synthese verschieden substituierter penta- und hexacyclischer 1,3-Diolether. Auch hier gelang die Synthese ausgehend von zuvor synthetisierten Dialdehyden in einer Eintopfreaktion mit sehr hoher Diastereoselektivität. Die Konfiguration der isolierten cyclischen Verbindungen wurde NMR-spektroskopisch aufgeklärt.

Auf dem zweiten großen Gebiet der Dissertation konnte eine neue innovative Syntheseroute zu Verbindungen mit völlig neuartigem Substitutionsmuster in der Thiochromanreihe entwickelt werden. Die Verbindungsklasse der Thiochromane ist seit langer Zeit literaturbekannt und zeichnet sich durch hohe medizinische und biologische Aktivität aus. Dennoch ist die Synthese von Thiochromanen mit einem Substitutionsmuster an C(2) und C(3) sowie hoher Diastereoselektivität bisher nicht bekannt. Während der Promotion gelang die Entwicklung einer milden Eintopfsynthese von Thiochromanen, die diese Anforderungen erfüllt. Neben Verbindungen, die über eine Homo-Aldol-Cyclisierungsreaktion entstanden sind, konnten auch Verbindungen isoliert und charakterisiert werden, die in einer analogen Cross-Aldol-Cyclisierungsreaktion synthetisiert wurden. Dabei gelang es, die Synthese eines Thiochromans ausgehend von racemischen Edukten zu entwickeln, in dem stereoselektiv drei benachbarte Stereozentren aufgebaut wurden.

Auf den beiden vorgestellten Gebieten der Tandem-Aldol-MPV-Reaktion und der Thiochroman-Synthese ist es gelungen, im Rahmen dieser Dissertation Protokolle zu entwickeln, die die modernen Anforderungen an eine effiziente organische Synthese erfüllen. Als Eintopfverfahren und ohne Verwendung von toxischen Metallverbindungen zeichnen sie sich durch Umweltverträglichkeit, Kosten- und Energieeffizienz aus. Beide Synthesen sind Gerüstaufbaureaktionen aus einfachen Ausgangsverbindungen, die ohne Verwendung von Schutzgruppen selektiv benachbarte stereogene Zentren generieren. Damit stellen sie eine wertvolle Ergänzung zu den literaturbekannten Synthesen dar.



## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeines

#### 7.1.1 Arbeitsweise, Lösungsmittel, Chemikalien

Die im Rahmen der Promotion synthetisierten Verbindungen wurden mit Hilfe der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie, der Massenspektrometrie, ihren Drehwerten und Schmelzpunkten charakterisiert. Alle Reaktionen wurden in ofengetrockneten Glasgefäßen durchgeführt. Es wurden ausschließlich frisch destillierte Aldehyde eingesetzt. Organische Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei  $40^\circ\text{C}$  i.vac. eingeengt. Die chromatographische Reinigung der Produkte erfolgte über Flash-Säulen-Chromatographie mit einem Laufmittelgemisch aus destilliertem Petrolether und Essigester bzw. Petrolether und Dichlormethan. Methanol und Dichlormethan wurden destilliert und über Molsieb getrocknet.  $\text{LiClO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  wurde 10h bei  $120^\circ\text{C}$  im Vakuum getrocknet.

#### 7.1.2 Physikalische Messmethoden

##### Magnetische Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die Messung der NMR-Spektren erfolgte mit einem Bruker DPX 300. Die  $^1\text{H}$ -NMR Spektren wurden bei 300 MHz, die  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren bei 75 MHz aufgenommen. Alle NMR-Spektren wurden in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommen. Die Kalibrierung erfolgte beim  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum mit Tetramethylsilan (Singulett,  $\delta = 0.00$  ppm) oder  $\text{CDCl}_3$  (Singulett,  $\delta = 7.26$  ppm) und beim  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum mit  $\text{CDCl}_3$  (Triplett,  $\delta = 77.0$  ppm).

##### $^1\text{H}$ -NMR-Spektren

Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  werden in ppm (parts per million), die Kopplungskonstanten  $J$  in Hertz (Hz) und die Feinstruktur der Signale mit s (Singulett), d (Dublett), dd (Dublett von Dublett), t (Triplett), q (Quartett), sept (Septett), dsept (Dublett von Septett), bs (breites Signal) und m (Multiplett) angegeben.

## Experimenteller Teil

### $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren

Alle  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden Breitband-entkoppelt gemessen. Es wird die chemische Verschiebung  $\delta$  in ppm angegeben.

### Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS)

Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit einem Hewlett-Packard GCMS 5995-A-Spektrometer aufgenommen. Die Ionenerzeugung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI+). Die Ionisationsenergie betrug 70 eV bei einer Temperatur von 303-579 K. Alle Angaben erfolgen in atomaren Maßeinheiten  $m/z$  (%).

### Kristallstrukturanalyse

Die Kristallstrukturanalysen wurden am Institut für Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin mit Einkristalldiffraktometern der Firma Stoe&Cie (STADI-4 bzw. IPDS) angefertigt. Für die graphische Darstellung wurde die Software Diamond Version 3.0 verwendet.

### Drehwerte

Die spezifischen optischen Rotationen  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  wurden mit einem 241-Polarimeter der Firma *Perkin Elmer* bestimmt [Messbedingungen: Küvette mit 10 cm Schichtdicke,  $\lambda = 589 \text{ nm}$  (Na-D-Linie, 20 °C)]. Die Drehwerte werden in  $10^{-1} \cdot \text{grad} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ , die Konzentrationen  $c$  der jeweiligen Produkte in g/100 ml angegeben. Bei der Berechnung der spezifischen optischen Rotation  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  wurden ermittelte Enantiomerenüberschüsse (ee) berücksichtigt.

### Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einem Elektrothermal 9100 der Firma *Büchi* gemessen, dessen Genauigkeit mit  $\pm 0.5^\circ\text{C}$  bei 20 °C und  $\pm 1^\circ\text{C}$  bei 350 °C angegeben wird.

### Einwaagen

Einwaagen wurden mit einer Waage *BP 310S* der Firma *Sartorius* durchgeführt. Die Standardabweichung der Waage beträgt  $\leq \pm 0.001$  g.

### 7.1.3 Chromatographische Methoden

#### Dünnschichtchromatographie (DC)

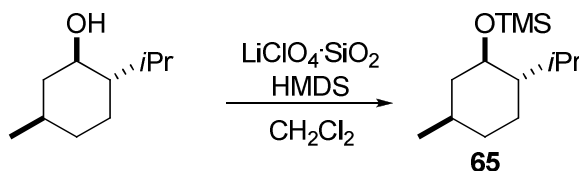
Es wurden Kieselgelplatten mit Fluoreszenz-Indikator ( $60 F_{254}$ ) der Firma *Merck KGaA* und PE/EE-Laufmittelgemische verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht oder mit Hilfe eines Phosphormolybdän/Cer(IV)sulfat-Entwicklungsreagenz (1g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  und 2,5 g  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  in 100 ml 1.8 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ).

#### Flash-Säulenchromatographie (FC)

Die präparative Säulenchromatographie wurde mit Luftüberdruck in Normalglassäulen mit Kieselgel 60 der Firma *Acros* als Flashchromatographie durchgeführt. Als mobile Phase wurden PE/EE-Gemische unterschiedlicher Polaritäten verwendet.

## 7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### 7.2.1 Darstellung der Menthyl-TMS-Ether (AAV 1) [66]



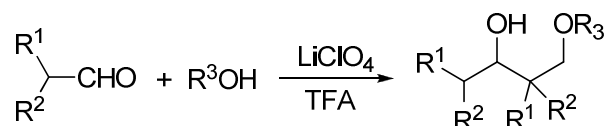
In einem Kolben wurde (-)-Menthol (bzw. (+)-Menthol) (20g, 128 mmol) in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit  $\text{SiO}_2$  (8g) und trockenem  $\text{LiClO}_4$  (4g) versetzt. Unter starkem Rühren wurden 50 ml HMDS zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3h gerührt und der Verlauf der Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Ansatz filtriert und das Lö-

## Experimenteller Teil

sungsmittel i.vac. entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE = 95:5;  $R_f \sim 0.9$ ) gereinigt. Der Menthyl-TMS-Ether wurde als farblose Flüssigkeit isoliert.

Die Darstellung der anderen beschriebenen Menthyl-Silyl-Ether erfolgte nach Vorschriften aus den angegebenen Literaturstellen. Die Literaturstellen und analytischen Daten befinden sich im Spektrenanhang.

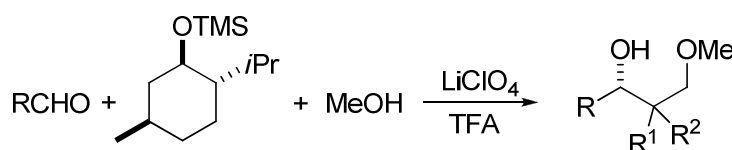
### 7.2.2 Darstellung der 1,3-Diolether **54-58**, **79-82**, **135-138**, **143-144** (AAV 2)



Zu einer Mischung frisch destillierten Aldehyds (4.2 mmol), sekundären Alkohols (8.4 mmol) und getrocknetem  $\text{LiClO}_4$  (2.65 g, 25 mmol) wurde Trifluoressigsäure (48 mg, 0.042 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung rührte 2h bei Raumtemperatur und der Verlauf der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch überwacht (Ausnahme intramolekulare Reaktionen: 5 min). Nach Beendigung der Reaktion wurde mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (50 ml) hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert (2 x 100 ml). Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i.vac. eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie gereinigt (PE:EE = 95:5;  $R_f \sim 0.15-0.2$ ).

### 7.2.3 Darstellung chiraler 1,3-Diol-methylether (AAV 3a, AAV 3b)

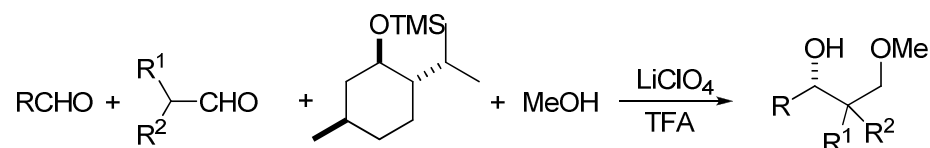
Asymmetrische Homo-Aldol-Kupplung-MPV-Reaktion - 1,3-Diol-methylether **67-71** (AAV 3a)





Trifluoressigsäure (48 mg, 0.042 mmol) wurde zu einer Mischung des frisch destillierten Aldehyds (4.2 mmol), (+)- oder (-)-Menthyl-TMS-Ether (12.6 mmol), trockenen Methanols (4.2 mmol) und trockenen  $\text{LiClO}_4$  (2.65 g, 25 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2h gerührt und der Verlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Ansatz mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (50 ml) hydrolysiert und mit Diethylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i.vac. eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie (PE:EE = 95:5;  $R_f \sim 0.15-0.2$ ) gereinigt.

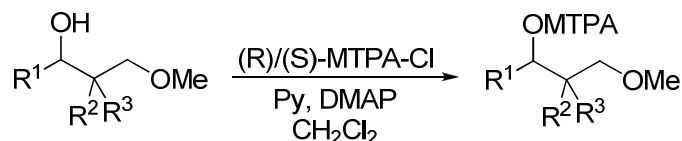
Asymmetrische Cross-Aldol-Kupplung-MPV-Reaktion – 1,3-Diol-methylether 117-120, 122-124 (AAV 3b)



Zu einer Mischung der frisch destillierten Aldehyde (4.2 mmol, 2.1 mmol von jedem Aldehyd) wurden (+)- oder (-)-Menthyl-TMS-Ether (12.6 mmol), trockenes Methanol (4.2 mmol), getrocknetes  $\text{LiClO}_4$  (2.65 g, 25 mmol) und Trifluoressigsäure (48 mg, 0.042 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung rührte 2h bei Raumtemperatur und wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Ansatz mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (50 ml) hydrolysiert und mit Diethylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i.vac. eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie (PE:EE/ 95:5;  $R_f \sim 0.15-0.2$ ) gereinigt.

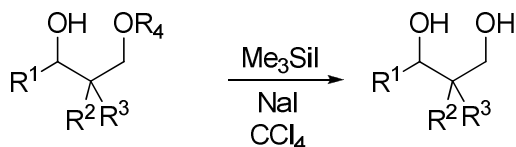
## Experimenteller Teil

### 7.2.4 Darstellung der Mosherester (AAV 4)



Zu einer Lösung des 1,3-Diolethers (0.01 mmol), 0.05 ml Pyridin und 10 mg DMAP in 1 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde eine Lösung von (*R*)- oder (*S*)-MTPA-Cl (0.011 mmol) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben. Nach 10h bei 40°C wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1 ml) hydrolysiert und mit Diethylether (2 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (1 ml) und nochmals mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. vac. entfernt. Das verbleibende Produkt wurde für  $^1\text{H-NMR}$ -Experimente eingesetzt.

### 7.2.5 Etherspaltung – 1.3-Diole **125**, **127-130** (AAV 5)



$\text{Me}_3\text{SiI}$  (0.6 mmol) und trockenes  $\text{NaI}$  (0.05 mmol) wurden zu einer Lösung des 1,3-Diolethers (0.5 mmol) in  $\text{CCl}_4$  (2 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16h bei Raumtemperatur gerührt und dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Ansatz mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ -Lösung (20 ml) hydrolysiert und mit Diethylether (2 x 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. vac. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie (PE:EE/ 6:4;  $R_f \sim 0.4$ ) gereinigt.

### 7.2.6 Darstellung der Dialdehyde **134**, **139-142** (AAV 6a-c, 7a-b)

Die Dialdehyde **134** und **139-141** wurden in der folgenden Reaktionssequenz nach AAV 6a-c ausgehend vom Olefin synthetisiert: Oxidation, Hydrolyse des Epoxids und anschließende Oxidation des Diols zum entsprechenden Dialdehyd. Die Arbeitsvorschrift orientiert sich am Beispiel von  $\alpha$ -Methyladipaldehyd. Die anderen Aldehyde wurden analog dargestellt.

#### Epoxidierung (AAV 6a)

1-Methylcyclohexen (10 ml, 0.1 mol) und  $\text{NaHCO}_3$  (38 g, 0.5 mol) wurden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) vorgelegt. *m*-CPBA (21 g, 0.12 mol) gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) wurde anschließend unter Eiskühlung zugetropft. Der Ansatz rührte 16h und der Verlauf der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Ansatzmischung filtriert und mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (3 x 100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. vac. entfernt. Es verblieb ein farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt wurde (PE:EE/ 9:1;  $R_f \sim 0.6$ ).

#### Epoxidöffnung (AAV 6b)

Das Epoxid (10 g, 89 mmol) wurde in DMSO gelöst und zu einer wässrigen Lösung KOH (18.5 g, 0.33 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1h bei 110 °C unter Rückfluss gekocht, anschließend mit gesättigter NaCl (100 ml) versetzt und mit Ethylacetat (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl (2 x 100 ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und i. vac. eingeeengt. Das verbliebene gelbe Öl wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie (PE:EE 3:7) gereinigt (PE:EE/ 1:1;  $R_f \sim 0.3$ ).

#### Periodatspaltung (AAV 6c)

$\text{SiO}_2$  (30 g, 0.5 mol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  suspendiert. Anschließend wurde wässrige  $\text{NaIO}_4$ -Lösung (17.5 g, 82 mmol) unter Eiskühlung langsam zugetropft und

## Experimenteller Teil

der Ansatz 20 min gerührt. Zur Reaktionsmischung wurde das Diol (8.9 g, 68 mmol) gelöst in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft. Der Ansatz wurde 6h gerührt und der Verlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (2 x 100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. vac. entfernt. Es konnten 8.4 g (63 % bezogen auf 1-Methylcyclohexen) isoliert werden. Die synthetisierten Aldehyde konnten ohne weitere Reinigung eingesetzt werden (PE:EE/ 9:1;  $R_f \sim 0.5$ )

Der Dialdehyd **142** wurde in folgender Reaktionssequenz dargestellt: Veresterung und anschließende DIBAL-H-Reduktion.

### Veresterung (AAV 7a)

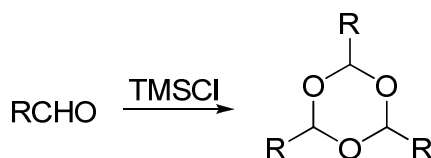
(*R*)-3-Methyladipinsäure (1 g, 6.2 mmol), Dimethoxypropan (3.2 ml, 31.2 mmol), Methanol (1 ml, 31.2 mmol) und  $\text{TMSCl}$  (0.1 g, 1 mmol) wurden zusammengegeben und 24h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde i. vac. eingeeengt. Der 3-Methyladipinsäuredimethylester wurde als gelbes Öl isoliert (1.15 g, 98%) (PE:EE/ 9:1;  $R_f \sim 0.8$ ).

### DIBAL-H-Reduktion (AAV 7b)

In einem ausgeheizten Kolben wurde unter Argonatmosphäre 3-Methyladipinsäuredimethylester (1.15 g, 6.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) vorgelegt. Unter Trockeneiskühlung wurde DIBAL-H (2.13 g, 15 mmol) gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) über eine Stunde langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung rührte weitere zwei Stunden. Anschließend wurden 3 ml MeOH gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) langsam zugetropft. Nach 10 min wurde wässrige Na/K-Tartrat-Lösung (20 g) zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Phasengemisch wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (2 x 100 ml), die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. (*R*)-3-Methyladipaldehyd wurde als farbloses Öl isoliert (338 mg, 43%) (PE:EE/ 9:1;  $R_f \sim 0.7$ ).

7.2.7 Darstellung cyclischer 1,3-Diolether **135-138**, **143-144** (AAV 8)

Trifluoressigsäure (48 mg, 0.042 mmol) wurde zu einer Mischung des Dialdehyds (4.2 mmol), des sekundären Alkohols (8.4 mmol) und trockenem  $\text{LiClO}_4$  (2.65 g, 25 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung rührte 5 min (!) bei  $-20^\circ\text{C}$ . Die Reaktion wurde mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (50 ml) hydrolysiert und mit Diethylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. vac. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie (PE/ EE = 95:5) gereinigt. Die cyclischen Diolether konnten als Öle in den beschriebenen Ausbeuten isoliert werden (PE:EE/ 95:5;  $R_f \sim 0.4$ -0.6).

7.2.8 Darstellung der Trioxane **87-89** (AAV 9) [64]

Trimethylchlorsilan (1 mmol) wurde unter Rühren zu 100 mmol frisch destilliertem Aldehyd gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht ohne Rühren aufbewahrt. Der sich bildende Feststoff wurde filtriert und getrocknet. Im Fall von Hydrozimtaldehyd wurde das Produkt mit Hilfe einer Säulenchromatographie (PE:EE/ 95:5) gereinigt (PE:EE/ 95:5;  $R_f \sim 0.7$ -0.8).

7.2.9 Darstellung der S,S-Acetale **174a-c** (AAV 10) [116]

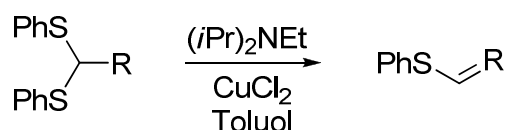
Zu einer Lösung von Thiophenol (5.5 g, 0.05 mol) in trockenem Diethylether (25 ml) wurden 0.055 mol Trimethylchlorsilan zugegeben. Unter Rühren wurde Triethylamin (6.0 g, 0.059 mol) gelöst in Diethylether langsam zugetropft. Nach 12 h wurde das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid filtriert und das Lösungsmittel

## Experimenteller Teil

i.vac. entfernt. Nach Destillation des Rohprodukts wurde Trimethylsilylthiophenol als farbloses Öl erhalten (89 %) (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 8:2; R<sub>f</sub> ~ 0.9).

Zu einer Lösung des frisch destillierten Aldehyds (14 mmol, 1 eq) und Trimethylsilylthiophenol (28 mmol, 2 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde bei 0 °C TiCl<sub>4</sub> (7 mmol, 0.5 eq) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit 1.0 M HCl hydrolysiert und das Produkt mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie (PE:EE/ 95:5) gereinigt (PE/EE = 95:5; R<sub>f</sub> ~ 0.6).

### 7.2.10 Darstellung der 1-Alkenylsulfide **182a-b** (AAV 11) [117]



CuCl<sub>2</sub> (0.15 mol, 2eq), S,S-Acetal (0.075 mol, 1 eq) und Ethyldiisopropylamin (0.15 mol, 2eq) wurden in Toluol vorgelegt und 24 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde mit dest. Wasser hydrolysiert und das Rohprodukt mit Toluol extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das erhaltene gelbe ölige Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie (PE:EE/ 8:2) gereinigt (PE/EE = 8:2; R<sub>f</sub> ~ 0.5).

### 7.2.11 Darstellung der Thiochromane (AAV 12a, AAV12b)

Cyclisierungs-Produkte der Homo-Aldol-Kupplung **169**, **175-177** (AAV12a)

Zu einer Lösung von 4.2 mmol Trioxan, 8.4 mmol Thiophenol und 10 mmol trockenem LiClO<sub>4</sub> in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden 0.042 mmol Trifluoressigsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12h bei RT gerührt und dünnschichtchromatographisch überwacht. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Ansatzmischung mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (50 ml) hydrolysiert und mit

## Experimenteller Teil

Diethylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und i.vac. eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie ( $\text{PE}:\text{CH}_2\text{Cl}_2/ 8:2$ ) gereinigt ( $\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 8:2$ ;  $R_f \sim 0.6-0.7$ ).

Cyclisierungsprodukte der Cross-Aldol-Kupplung **178-181** (AAV 126b)

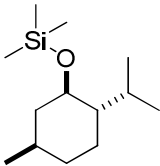
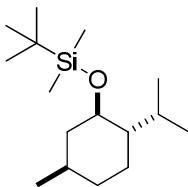
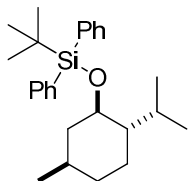
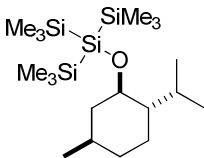
Zu einer Lösung von je 2.1 mmol Aldehydkomponente, 8.4 mmol Thiophenol und 10 mmol trockenem  $\text{LiClO}_4$  in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0.042 mmol Trifluoressigsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12h bei RT gerührt und der Verlauf der Reaktion dünnschichtchromatographisch überwacht. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Ansatzmischung mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (50 ml) hydrolysiert und mit Diethylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und i.vac. eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Säulenchromatographie ( $\text{PE}:\text{CH}_2\text{Cl}_2/ 8:2$ ) gereinigt ( $\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 8:2$ ;  $R_f \sim 0.6-0.7$ ).



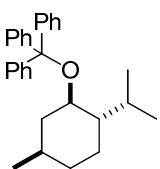
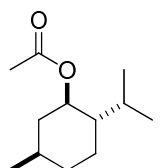


## Übersicht aller synthetisierter Verbindungen

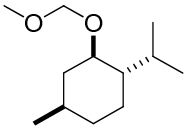
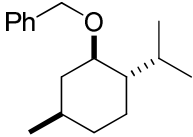
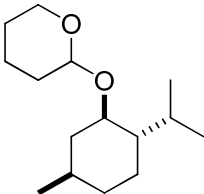
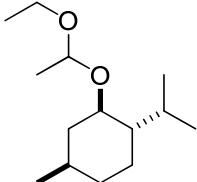
### 8.3 Darstellung der Menthyl-Silyl-Ether **65**, **103-105** nach AAV 1

8.3.1	((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-trimethylsilan		<b>65</b>	S. 137
8.3.2	<i>tert</i> -Butyl((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-dimethylsilan		<b>103</b>	S. 137
8.3.3	<i>tert</i> -Butyl((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-diphenylsilan		<b>104</b>	S. 138
8.3.4	2-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-1,1,1,3,3,3-hexamethyl-2-(trimethylsilyl)trisilan		<b>105</b>	S. 139

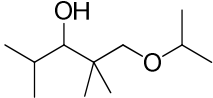
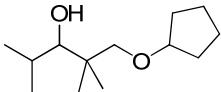
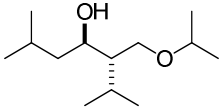
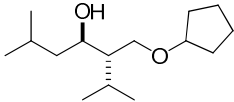
### 8.4 Darstellung der Menthyl-Derivate **106-111**

8.4.1	((((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-methantriyl)-tribenzol		<b>106</b>	S. 139
8.4.2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexylacetat		<b>107</b>	S. 140

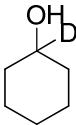
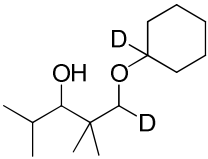
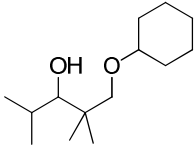
## Experimenteller Teil

8.4.3	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1-Isopropyl-2-(methoxymethoxy)-4-methylcyclo-hexan		<b>108</b>	S. 141
8.4.4	((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-methyl)-benzol		<b>109</b>	S. 141
8.4.5	2-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-tetrahydro-2H-pyran		<b>110</b>	S. 142
8.4.6	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-Isopropyl-4-methylcyclo-hexan		<b>111</b>	S. 143

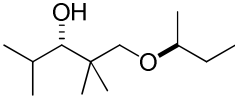
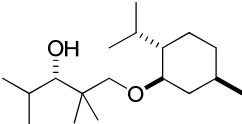
## 8.5 Darstellung racemischer 1,3-Diolether **54a,b**, **58a,b**, **75**, **78** (AAV 2)

8.5.1	<i>rac</i> -1-Isopropoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol		<b>54a</b>	S. 143
8.5.2	<i>rac</i> -1-Cyclopentoxymethyl-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol		<b>54b</b>	S. 144
8.5.3	<i>rac</i> -(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-Isopropoxymethyl-2,6-dimethyl-heptan-4-ol		<i>anti</i> - <b>58a</b>	S. 145
8.5.4	<i>rac</i> -(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-(Cyclopentyloxymethyl)-2,6-dimethylheptan-4-ol		<i>anti</i> - <b>58b</b>	S. 146

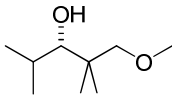
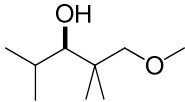
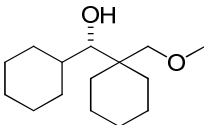
## Experimenteller Teil

8.5.5	1D-Cyclohexanol		<b>74</b>	S. 146
8.5.6	deuteriertes-1-(Cyclohexyloxy)-2,2,4-trimethylpentan-3-ol		<b>75</b>	S. 147
8.5.7	1-(Cyclohexyloxy)-2,2,4-trimethylpentan-3-ol		<b>78</b>	S. 147

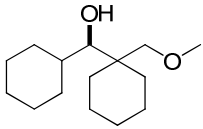
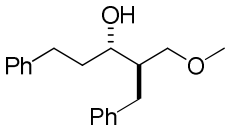
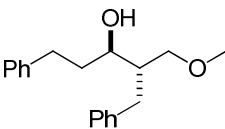
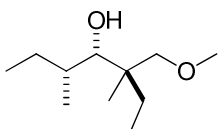
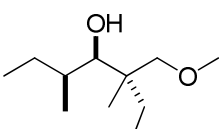
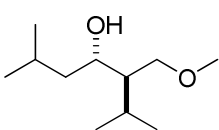
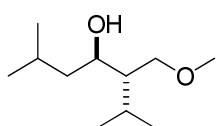
## 8.6 Darstellung chiraler Homo-Aldol-Kupplungs-MPV-1,3-Diolether **79**, **81** nach AAV 2

8.6.1	(3 <i>S</i> )-1[(2 <i>S</i> )sec-Butoxy]-2,2,4-trimethylpentan-3-ol		<b>S-79</b>	S. 148
8.6.2	(3 <i>S</i> )-1-[-]-Menthyloxy]-2,2,4-trimethylpentan-3-ol		<b>S-81</b>	S. 149

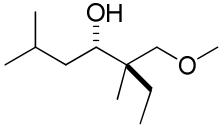
## 8.7 Darstellung chiraler Homo-Aldol-Kupplungs-MPV-1,3-Diolether **67-71** nach AAV 3a

8.7.1	( <i>S</i> )-1-Methoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol		<b>S-67</b>	S. 150
8.7.2	( <i>R</i> )-1-Methoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol		<b>R-67</b>	S. 152
8.7.3	( <i>S</i> )-Cyclohexyl-(1-methoxymethyl-cyclohexyl)-methanol		<b>S-68</b>	S 153

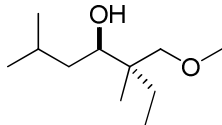
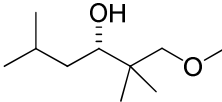
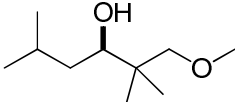
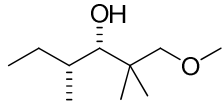
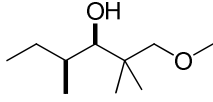
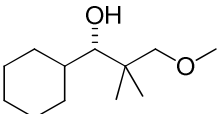
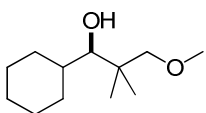
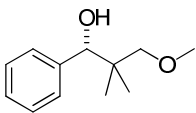
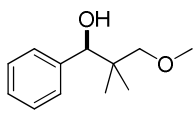
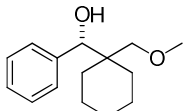
## Experimenteller Teil

8.7.4	( <i>R</i> )-Cyclohexyl-(1-methoxymethyl-cyclohexyl)-methanol		<b><i>R</i>-68</b>	S. 154
8.7.5	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2-Benzyl-1-methoxy-5-phenyl-pentan-3-ol		<b>2<i>R</i>,3<i>S</i>-69</b>	S. 155
8.7.6	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-Benzyl-1-methoxy-5-phenyl-pentan-3-ol		<b>2<i>S</i>,3<i>R</i>-69</b>	S. 157
8.7.7	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-3-Methoxymethyl-3,5-dimethyl-heptan-4-ol		<b>3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>-70</b>	S. 158
8.7.8	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-3-Methoxymethyl-3,5-dimethyl-heptan-4-ol		<b>3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>-70</b>	S. 159
8.7.9	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Methoxymethyl-2,6-dimethyl-heptan-4-ol		<b>3<i>R</i>,4<i>S</i>-71</b>	S. 160
8.7.10	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-Methoxymethyl-2,6-dimethyl-heptan-4-ol		<b>3<i>S</i>,4<i>R</i>-71</b>	S. 161

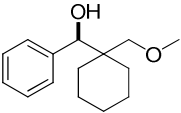
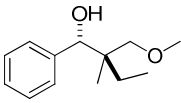
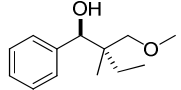
## 8.8 Darstellung chiraler Cross-Aldol-Kupplung-MPV-1,3-Diolether **117-120**, **122-124** nach AAV 3b

8.8.1	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-(Methoxymethyl)-2,5-dimethylheptan-4-ol		<b>4<i>S</i>,5<i>R</i>-117</b>	S. 162
-------	---	--	--------------------------------	--------

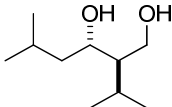
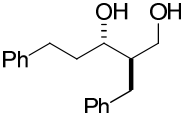
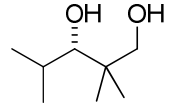
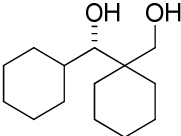
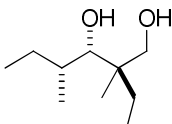
## Experimenteller Teil

8.8.2	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-5-(Methoxymethyl)- 2,5-dimethylheptan-4-ol		<b>4<i>R</i>,5<i>S</i>-117</b>	S. 164
8.8.3	(3 <i>S</i> )-1-Methoxy-2,2,5- trimethylhexan-3-ol		<b>S-118</b>	S. 165
8.8.4	(3 <i>R</i> )-1-Methoxy-2,2,5- trimethylhexan-3-ol		<b>R-118</b>	S. 166
8.8.5	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-(Methoxymethyl)- 2,4-dimethylhexan-3-ol		<b>3<i>S</i>,4<i>R</i>-119</b>	S. 167
8.8.6	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-1-(Methoxymethyl)- 2,4-dimethylhexan-3-ol		<b>3<i>R</i>,4<i>S</i>-119</b>	S. 169
8.8.7	(1 <i>S</i> )-1-Cyclohexyl-3- methoxy-2,2- dimethylpropan-1-ol		<b>S-120</b>	S. 170
8.8.8	(1 <i>R</i> )-1-Cyclohexyl-3- methoxy-2,2- dimethylpropan-1-ol		<b>R-120</b>	S. 171
8.8.9	(1 <i>S</i> )-3-Methoxy-2,2- dimethyl-1-phenyl- propan-1-ol		<b>S-122</b>	S. 171
8.8.10	(1 <i>R</i> )-3-Methoxy-2,2- dimethyl-1-phenyl propan-1-ol		<b>R-122</b>	S. 172
8.8.10	(1 <i>S</i> )-(1-(Methoxymethyl)- cyclohexyl)(phenyl)methanol		<b>S-123</b>	S. 173

## Experimenteller Teil

8.8.12	(1 <i>R</i> )-(1-(Methoxymethyl)-cyclohexyl)(phenyl)methanol		<b><i>R</i>-123</b>	S. 174
8.8.13	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(Methoxymethyl)-2-methyl-1-phenylbutan-1-ol		<b>1<i>S</i>,2<i>R</i>-124</b>	S. 175
8.8.14	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-(Methoxymethyl)-2-methyl-1-phenylbutan-1-ol		<b>1<i>R</i>,2<i>S</i>-124</b>	S. 176

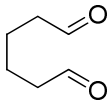
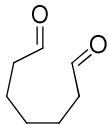
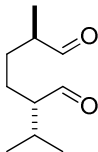
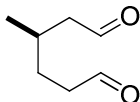
## 8.9 Darstellung der 1,3-Diole **125**, **127-130** nach AAV 5

8.9.1	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2-Isopropyl-5-methylhexan-1,3-diol		<b>2<i>R</i>,3<i>S</i>-125</b>	S. 177
8.9.2	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2-Benzyl-5-phenylpentan-1,3-diol		<b>2<i>R</i>,3<i>S</i>-127</b>	S. 178
8.9.3	(3 <i>S</i> )-2,2,4-Trimethylpentan-1,3-diol		<b>3<i>S</i>-128</b>	S. 179
8.9.4	( <i>S</i> )-Cyclohexyl(1-(hydroxymethyl)cyclohexyl)-methanol		<b><i>S</i>-129</b>	S. 179
8.9.5	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2-Ethyl-2,4-dimethylhexan-1,3-diol		<b>2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>-130</b>	S. 180

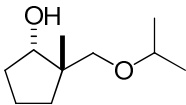
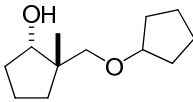
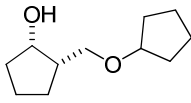
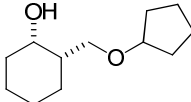
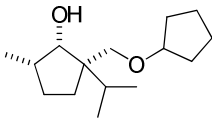
## 8.10 Darstellung von Dialdehyden **134**, **139-142** nach AAV 6a-c, 7a-b

8.10.1	2-Methyladipaldehyd		<b>134</b>	S. 181
--------	---------------------	---	------------	--------

## Experimenteller Teil

8.10.2	Adipaldehyd		<b>139</b>	S. 181
8.10.3	Heptandial		<b>140</b>	S. 182
8.10.4	(2 <i>S</i> , 5 <i>R</i> )-2-Isopropyl-5-methylhexandial		<b>2<i>S</i>,5<i>R</i>-141</b>	S. 182
8.10.5	( <i>R</i> )-3-Methylhexandial		<b><i>R</i>-142</b>	S. 183

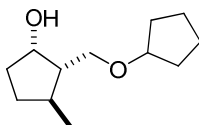
## 8.11 Darstellung cyclischer 1,3-Diolether **135-138**, **143a**, **144a** (AAV 8)

8.11.1	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(Isopropoxymethyl)-2-methylcyclopentanol		<b>1<i>S</i>,2<i>S</i>-135</b>	S. 183
8.11.2	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(Cyclopentyloxymethyl)-2-methylcyclopentanol		<b>1<i>S</i>,2<i>S</i>-136</b>	S. 184
8.11.3	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(Isopropoxymethyl)cyclopentanol		<b>1<i>S</i>,2<i>S</i>-137</b>	S. 185
8.11.4	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(Cyclopentyloxymethyl)cyclohexanol		<b>1<i>S</i>,2<i>S</i>-138</b>	S. 185
8.11.5	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-2-(Cyclopentyloxymethyl)-2-isopropyl-5-		<b>1<i>S</i>,2<i>R</i>,5<i>S</i>- 143a</b>	S. 186

## Experimenteller Teil

methylcyclopentanol

8.11.6 *rac*-(1*S*,2*S*,3*R*)-2-(Cyclopentyloxymethyl)-3-methyl-cyclopentanol

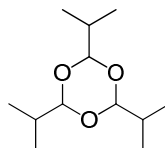


1*S*,2*S*,3*R*-**144a**

S. 186

## 8.12 Darstellung der Trioxane **87-89** nach AAV 9

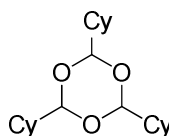
8.12.1 2,4,6-Triisopropyl-[1,3,5]trioxan



**87**

S. 187

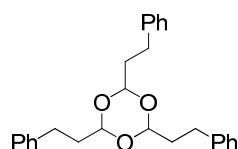
8.12.2 Tricyclohexyl-[1,3,5]trioxan



**88**

S. 187

8.12.3 Triphenethyl-[1,3,5]trioxan

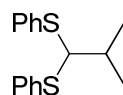


**89**

S. 188

## 8.13 Darstellung der S,S-Acetale **174a-c** nach AAV 10

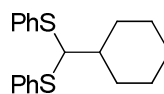
8.13.1 (2-Methylpropan-1,1-diyl)bis(phenylsulfan)



**174a**

S. 188

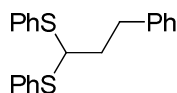
8.13.2 (Cyclohexylmethylen)-bis(phenylsulfan)



**174b**

S. 189

8.13.3 (3-Phenylpropan-1,1-diyl)bis(phenylsulfan)

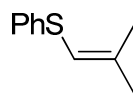


**174c**

S. 189

## 8.14 Darstellung der 1-Alkenylsulfide **182a,b** nach AAV 11

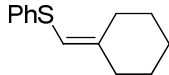
8.14.1 (2-Methylprop-1-enyl)(phenyl)sulfan



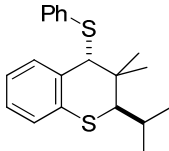
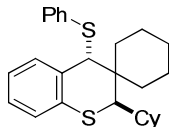
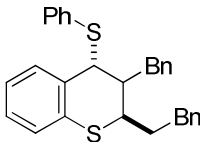
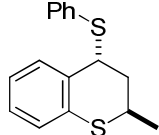
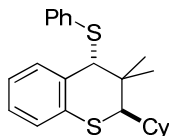
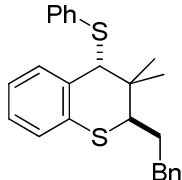
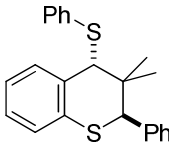
**182a**

S. 189



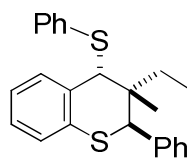
8.14.2	(Cyclohexylidenmethyl)- (phenyl)sulfan		<b>182b</b>	S. 190
--------	---	--	-------------	--------

## 8. 15 Darstellung der Thiochromane **169**, **175-181** nach AAV 12a, 12b

8.15.1	<i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-Isopropyl-3,3- dimethyl-4-(phenylthio)- thiochroman		<b>2<i>R</i>,4<i>R</i>-169</b>	S. 190
8.15.2	<i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-Cyclohexyl-4- (phenyl- thio)spiro[cyclohexan-1,3`- thiochroman]		<b>2<i>R</i>,4<i>R</i>-175</b>	S. 191
8.15.3	<i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-Benzyl-2- phenethyl-4-(phenylthio)- thiochroman		<b>2<i>R</i>,4<i>R</i>-176</b>	S. 192
8.15.4	<i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-Methyl-4- (phenylthio)thiochroman		<b>2<i>R</i>,4<i>R</i>-177</b>	S. 192
8.15.5	<i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-Cyclohexyl- 3,3-dimethyl-4-(phenylthio)- thiochroman		<b>2<i>R</i>,4<i>R</i>-178</b>	S. 193
8.15.6	<i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3,3-Dimethyl-2- phenethyl-4-(phenthio)- thiochroman		<b>2<i>R</i>,4<i>R</i>-179</b>	S. 194
8.15.7	<i>rac</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3,3-Dimethyl-2- phenyl-4-(phenylthio)- thiochroman		<b>2<i>R</i>,4<i>R</i>-180</b>	S. 194

## Experimenteller Teil

8.15.8 *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*)-3-Ethyl-3-methyl-2-phenyl-4-(phenylthio)-thiochroman

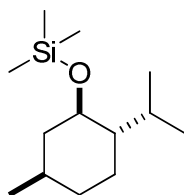


2*R*,3*R*,4*R*-  
**181**

S. 195

### 7.3 Darstellung der Menthyl-Silyl-Ether **65**, **103-105** nach AAV 1 [66]

#### 7.3.1 ((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)trimethylsilan (**65**) (AAV 1) [66]

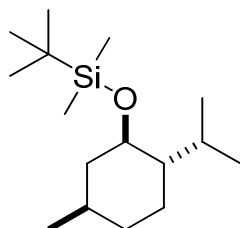


Ausbeute: 96 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.38 (1H, dt,  $J$  = 4.3, 10.3 Hz, CH), 2.16 (1H, sept,  $J$  = 2.4, 6.9 Hz, CH), 1.88-1.80 (1H, m, CH), 1.65-1.55 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.43-1.29 (1H, m, CH), 1.16-1.08 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.05-0.94 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.98 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.73 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.11 (9H, s,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 72.3, 50.0, 45.4, 34.5, 31.6, 25.1, 22.9, 22.3, 21.2, 15.9, 0.5.

#### 7.3.2 *tert*-Butyl((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-dimethylsilan (**103**) [119]



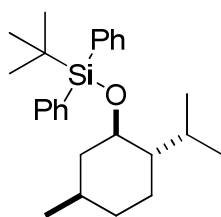
## Experimenteller Teil

Ausbeute: 89 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.39 (1H, dt,  $J$  = 4.3, 10.1 Hz, CH), 2.22 (1H, dsept,  $J$  = 4.5, 7.0 Hz, CH), 1.90-1.83 (1H, m, CH), 1.66-1.57 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.44-1.30 (1H, m, CH), 1.29-0.95 (3H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 0.91-0.89 (15H, m,  $\text{CH}_3$ ), 0.72 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.07 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.06 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 72.4, 50.3, 45.5, 34.6, 31.7, 26.0, 25.0, 22.7, 22.4, 21.4, 18.1, 15.7, -3.7, -4.8.

### 7.3.3 *tert*-Butyl((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-diphenylsilan (**104**) [119]

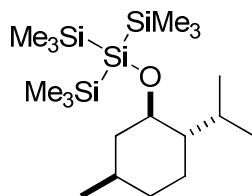


Ausbeute: 74 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.84-7.42 (10H, m, ph), 3.52 (1H, dt,  $J$  = 4.2, 10.1 Hz, CH), 2.51 (1H, dsept,  $J$  = 2.5, 7.0 Hz, CH), 1.85-1.80 (1H, m, CH), 1.66-1.62 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.42-1.20 (5H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.15 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (3H, d,  $J$  = 6.1 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.62 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 136.0, 136.0, 135.4, 134.2, 129.4, 129.2, 127.5, 127.2, 73.7, 50.4, 45.2, 34.5, 31.5, 27.1, 25.1, 22.6, 22.2, 21.4, 19.5, 15.5.

### 7.3.4 2-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-1,1,1,3,3,3-hexamethyl-2-(trimethylsilyl)trisilan (**105**) [119]



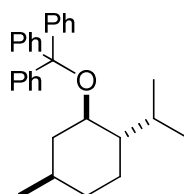
Ausbeute: 91 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.12 (1H, dt,  $J$  = 3.7, 9.8 Hz, CH), 2.25 (1H, dsept,  $J$  = 2.6, 7.0 Hz, CH), 2.02-1.95 (1H, m, CH), 1.67-1.56 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.45-1.23 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.13-0.98 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.92 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (3H, d,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.85-0.78 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.75 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.21 (27H, s,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 76.1, 50.5, 45.0, 34.7, 31.9, 25.2, 23.0, 22.3, 21.3, 16.2, 0.7.

## 7.4 Darstellung der Menthyl-Derivate **106-111**

### 7.4.1 (((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)methantriyl)-tribenzol (**106**) [120]



Ausbeute: 71 %

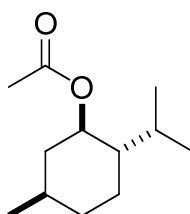
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.71-7.31 (15H, m, ph), 2.99 (1H, dt,  $J$  = 3.8,

## Experimenteller Teil

9.9 Hz, CH), 2.63 (1H, dsept,  $J = 1.2, 5.8$  Hz, CH), 1.81-1.65 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 1.24-1.13 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.09 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.04-0.91 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.88 (3H, d,  $J = 5.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.41 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 145.8, 129.0, 127.3, 126.6, 85.7, 74.4, 48.9, 43.9, 34.4, 31.4, 25.1, 22.8, 22.4, 21.5, 15.5$ .

### 7.4.2 (1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexylacetat (**107**) [121]

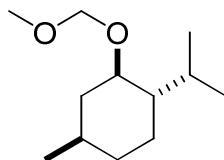


Ausbeute: 98 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 4.65$  (1H, dt,  $J = 4.4, 10.9$  Hz, CH), 2.01 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.00-1.93 (1H, m, CH), 1.90-1.80 (1H, m, CH), 1.70-1.61 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.55-1.29 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.15-0.92 (3H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.88 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.87 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.74 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 170.7, 74.1, 47.0, 40.9, 34.2, 31.3, 26.3, 23.4, 22.0, 21.3, 20.7, 16.3$ .

7.4.3 (1*S*,2*R*,4*R*)-1-Isopropyl-2-(methoxymethoxy)-4-methylcyclohexan (**108**) [122]

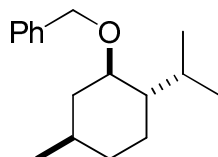


Ausbeute: 74 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 4.65 (1H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.45 (1H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.25 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.22 (1H, dt,  $J$  = 4.3, 10.5 Hz, CH), 2.12 (1H, dsept,  $J$  = 2.6, 7.0 Hz, CH), 2.01-1.94 (1H, m, CH), 1.57-1.49 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.35-1.19 (1H, m, CH), 1.17-1.07 (1H, m, CH), 0.95-0.85 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.80 (6H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.76-0.71 (1H, m, CH), 0.67 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 94.8, 76.8, 55.1, 48.2, 41.3, 34.3, 31.3, 25.1, 22.8, 22.1, 20.9, 15.5.

7.4.4 (((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)methyl)-benzol (**109**) [122]



Ausbeute: 93 %

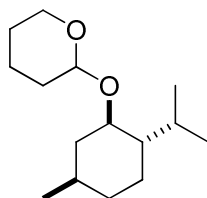
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.42-7.28 (5H, m, ph), 4.70 (1H, d,  $J$  = 11.5 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.44 (1H, d,  $J$  = 11.5 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.21 (1H, dt,  $J$  = 4.1, 10.5 Hz, CH), 2.35 (1H, dsept,  $J$

## Experimenteller Teil

= 2.7, 7.0 Hz, CH), 2.28-2.21 (1H, m, CH), 1.73-1.64 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.49-1.30 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.09-1.03 (1H, m, CH), 0.98 (3H, d,  $J$  = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.94 (3H, d,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.92-0.84 (1H, m, CH), 0.75 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 139.1, 128.2, 127.8, 127.4, 78.7, 70.4, 48.3, 40.3, 34.6, 31.5, 25.5, 23.2, 22.4, 21.0, 16.0.

### 7.4.5 2-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)tetrahydro-2H-pyran (**110**) [123]



Ausbeute: 89 %

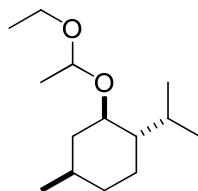
Diastereomerengemisch 1:1

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 4.71 (1H, pt,  $J$  = 3.3 Hz, CH), 4.56 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 5.0 Hz, CH), 3.98-3.82 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.49-3.41 (3H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 3.29 (1H, dt,  $J$  = 4.4, 6.2 Hz, CH), 2.33 (1H, dsept,  $J$  = 2.6, 7.0 Hz, CH), 2.17-2.02 (3H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 1.86-1.49 (17H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.16 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 1.09-0.95 (3H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.91-0.86 (12H, m, CH<sub>3</sub>), 0.84-0.80 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.77 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.74 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 101.2, 94.3, 79.9, 74.0, 63.0, 62.3, 48.8, 48.1, 43.5, 40.1, 34.5, 34.3, 31.7, 31.4, 31.3, 31.1, 25.6, 25.5, 25.5, 25.1, 23.2, 23.0, 22.3, 22.2, 21.2, 21.1, 20.2, 19.7, 16.2, 15.5.



#### 7.4.6 (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-Isopropyl-4-methylcyclohexan (**111**) [123]



Ausbeute: 86 %

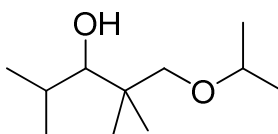
Diastereomerengemisch 1:1

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 4.78 (1H, q,  $J$  = 5.3 Hz, CH), 4.66 (1H, q,  $J$  = 5.3 Hz, CH), 3.68-3.32 (6H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 3.16 (1H, dt,  $J$  = 4.3, 10.5 Hz, CH), 2.27 (1H, dsept,  $J$  = 2.4, 7.0 Hz, CH), 2.17-1.97 (3H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.56 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.30 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.27 (3H, d,  $J$  = 5.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.24-1.20 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.19-1.13 (6H, m, CH<sub>3</sub>), 1.02-0.90 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 0.88-0.85 (12H, m, CH<sub>3</sub>), 0.84-0.76 (3H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.74 (3H, d,  $J$  = 5.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.72 (3H, d,  $J$  = 5.4 Hz, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 100.3, 96.8, 77.8, 74.8, 59.6, 59.4, 48.6, 48.1, 42.6, 41.1, 34.4, 34.3, 31.6, 31.4, 25.1, 24.9, 23.0, 22.9, 22.3, 21.7, 21.0, 20.3, 15.9, 15.7, 15.3, 15.2.

### 7.5 Darstellung racemischer 1,3-Diolether nach AAV 2

#### 7.5.1 *rac*-1-Isopropoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol (**54a**)



## Experimenteller Teil

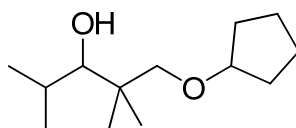
Ausbeute: 44%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.47 (1H, sept,  $J$  = 6.1 Hz, CH), 3.28 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.25 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz, CH), 3.17 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.83 (1H, dsept,  $J$  = 2.3, 6.8 Hz, CH), 1.11 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.09 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.97 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.87 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 83.0, 79.5, 72.5, 38.6, 29.1, 23.7, 23.4, 21.8, 21.7, 20.6, 16.5.

HRMS: ber für  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2 + \text{H}^+$ : 189.1849, gef: 189.1849  
ber für  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : 211.1669, gef: 211.1668  
ber für  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2 + \text{K}^+$ : 227.1408, gef: 227.1408

### 7.5.2 *rac*-1-Cyclopentoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol (**54b**)



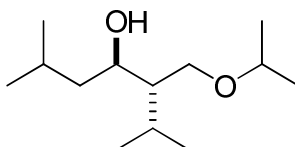
Ausbeute: 86%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.78-3.72 (1H, m, CH), 3.22 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.10 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.80 (1H, dsept,  $J$  = 2.2, 6.8 Hz, CH), 1.60-1.44 (8H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.93 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.43 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 83.0, 82.0, 80.0, 38.5, 31.9, 31.9, 29.1, 23.6, 23.4, 23.3, 20.5, 16.4.

HRMS: ber für  $C_{13}H_{26}O_2 + H^+$ : 215.2006, gef: 215.2007  
ber für  $C_{13}H_{26}O_2 + Na^+$ : 237.1825, gef: 237.1828

7.5.3 *rac*-(3*S*,4*R*)-3-Isopropoxymethyl-2,6-dimethyl-heptan-4-ol  
(*anti*-**58a**)



Ausbeute: 15% de >99%

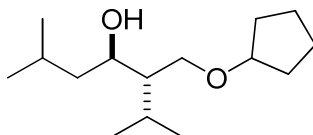
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.81 (1H, dddd,  $J$  = 2.2, 4.7, 8.2, 10.4 Hz, CH), 3.60 (1H, dd,  $J$  = 3.0, 9.3 Hz,  $CH_2$ ), 3.55 (1H, sept,  $J$  = 6.1 Hz, CH), 3.54 (1H, dd,  $J$  = 4.9, 9.3 Hz,  $CH_2$ ), 1.90-1.83 (1H, m, CH), 1.69-1.63 (1H, m, CH), 1.52-1.35 (2H, m,  $CH_2$ ), 1.21-1.20 (1H, m, CH), 1.13 (3H, d,  $J$  = 6.0 Hz,  $CH_3$ ), 1.12 (3H, d,  $J$  = 6.1 Hz,  $CH_3$ ), 0.92 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $CH_3$ ), 0.91 (3H, d,  $J$  = 6.1 Hz,  $CH_3$ ), 0.90 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz,  $CH_3$ ), 0.87 (3H, d,  $J$  = 6.1 Hz,  $CH_3$ );

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 72.3, 71.3, 68.9, 49.4, 41.5, 26.8, 24.6, 24.2, 21.9, 21.9, 21.8, 21.6, 21.1.

HRMS: ber für  $C_{13}H_{28}O_2 + H^+$ : 217.2162, gef: 217.2161  
ber für  $C_{13}H_{28}O_2 + Na^+$ : 239.1982, gef: 239.1981

## Experimenteller Teil

### 7.5.4 *rac*-(3*S*,4*R*)-3-(Cyclopentyloxymethyl)-2,6-dimethylheptan-4-ol (*anti*-**58b**)



Ausbeute: 68%

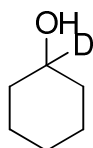
de >99%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 3.88-3.82 (1H, m, CH), 3.67 (1H, dd, *J* = 3.0, 9.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.62 (1H, bs, CH), 3.58 (1H, dd, *J* = 5.0, 9.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.05-1.98 (1H, m, CH), 1.85-1.78 (1H, m, CH), 1.68-1.53 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 1.49-1.44 (1H, m, CH), 1.29-1.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.01 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.95-0.90 (9H, m, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 82.0, 70.8, 67.5, 48.9, 45.7, 32.2, 31.9, 26.1, 24.5, 23.5, 23.3, 22.4, 22.1, 21.3, 19.5.

HRMS: ber für C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: 243.2319, gef: 243.2319

### 7.5.5 1D-Cyclohexanol (**74**) [124]

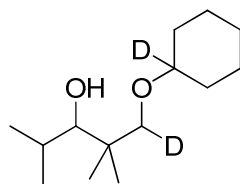


Ausbeute: 64%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 1.93-1.27 (10H, m, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 70.9 (t), 34.5, 25.2, 24.0.

### 7.5.6 deuteriertes-1-(Cyclohexyloxy)-2,2,4-trimethylpentan-3-ol (**75**)



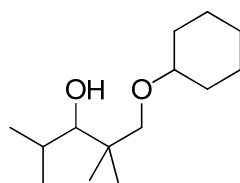
Ausbeute: 63%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.73 (1H, d,  $J$  = 2.3 Hz, CH), 3.21 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ), 1.89 (1H, dsept,  $J$  = 2.3, 4.5 Hz, CH), 1.78-1.24 (10H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.99 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 83.2, 79.3 (t), 78.9 (t), 38.5, 31.5, 31.4, 29.2, 25.7, 23.8, 23.6, 23.6, 23.5, 20.6, 16.5.

HRMS: ber für  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{D}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ : 231.2288, gef: 231.2288  
ber für  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{D}_2\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : 253.2107, gef: 253.2109

### 7.5.7 1-(Cyclohexyloxy)-2,2,4-trimethylpentan-3-ol (**78**)



Ausbeute: 71%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.67 (1H, d,  $J$  = 2.6 Hz, CH), 3.30 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.17-3.13 (1H, m, CH), 1.87 (1H, dsept,  $J$  = 2.3, 6.8 Hz, CH), 1.75-1.20 (10H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.96 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (3H,

## Experimenteller Teil

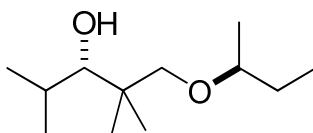
d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 83.0, 79.2, 77.8, 38.5, 31.5, 31.4, 29.1, 25.6, 23.6, 23.4, 23.4, 23.4, 20.5, 16.4$ .

HRMS: ber für C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: 229.2162, gef: 229.2162  
ber für C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>: 251.1982, gef: 251.1983

## 7.6 Darstellung chiraler Homo-Aldol-Kupplungs-MPV-1,3-Diolether nach AAV 2

### 7.6.1 (3*S*)-1[(2*S*)sec-Butoxy]-2,2,4-trimethylpentan-3-ol (**S-79**)



Ausbeute: 25%

de >99%, ee = 20%

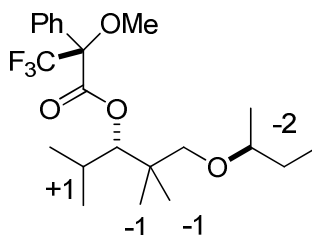
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 3.30$  (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, CH<sub>2</sub>),  $3.27$  (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, CH),  $3.17$  (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, CH<sub>2</sub>),  $3.14$  (1H, dq,  $J = 6.6, 9.0$  Hz, CH),  $1.88$ - $1.80$  (2H, m, CH, CH<sub>2</sub>),  $0.99$  (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>),  $0.94$  (3H, s, CH<sub>3</sub>),  $0.92$  (3H, s, CH<sub>3</sub>),  $0.90$  (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>),  $0.88$  (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, CH<sub>3</sub>),  $0.87$  (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 83.0, 82.0, 78.5, 38.9, 29.1, 28.3, 23.7, 23.5, 20.8, 19.3, 19.3, 16.5$ .

HRMS: ber für C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: 202.1933, gef: 202.1935

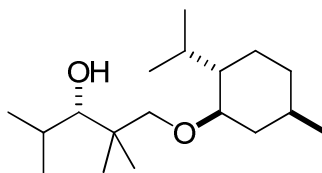
$[\alpha]_D^{25}$  (20% ee) =  $-4.5^\circ$  (c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(S)-Mosherester



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.61-7.39 (5H, m, ph), 5.07 (1H, d,  $J$  = 2.5 Hz, CH), 3.53-3.52 (3H, m, OMe), 3.23 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.18 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.16 (3H, m, CH), 1.82 (1H, dsept,  $J$  = 1.7, 6.6 Hz, CH), 1.68-1.60 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.97-0.91 (12H, m,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

#### 7.6.2 (3S)-1-[-(-)-Menthyl]-2,2,4-trimethylpentan-3-ol (**S-81**)



Ausbeute: 29%

de = 78%, ee = 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.48 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.33 (1H, d,  $J$  = 2.5 Hz, CH), 3.07 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.97 (1H, dt,  $J$  = 4.1, 10.5 Hz, CH), 2.24-2.09 (2H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.86 (1H, dsept,  $J$  = 4.3, 6.8 Hz), 1.67-1.58 (3H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.41-1.16 (3H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.01 (3H, d,  $J$  = 6.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.00 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.97-0.96 (1H, m, CH), 0.93-0.87 (9H, m,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.75 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 82.8, 80.7, 79.9, 48.3, 39.8, 38.9, 34.5, 31.5,

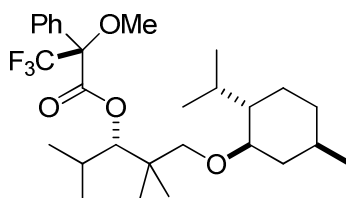
## Experimenteller Teil

29.4, 25.6, 23.3, 23.1, 23.1, 22.3, 21.0, 19.9, 16.6, 15.9.

HRMS: ber für  $C_{18}H_{36}O_2 + H^+$ : 285.2788, gef: 285.2789

$[\alpha]_D^{25}$  (100% ee) = - 56.3° (c = 1.0 g/100ml,  $CH_2Cl_2$ )

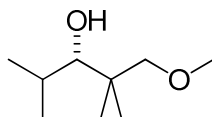
(S)-Mosherester



$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.61-7.39 (5H, m, ph), 5.02 (1H, d,  $J$  = 2.3 Hz, CH), 3.53-3.52 (3H, m, OMe), 3.35 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz,  $CH_2$ ), 3.09 (1H, dt,  $J$  = 4.1, 10.6 Hz, CH), 2.83 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz,  $CH_2$ ), 2.11 (1H, dsept,  $J$  = 2.3, 6.9 Hz, CH), 2.01-1.94 (2H, m, CH), 1.57-1.00 (7H, m, CH,  $CH_2$ ), 0.95 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $CH_3$ ), 0.93 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $CH_3$ ), 0.91 (3H, s,  $CH_3$ ), 0.89 (3H, s,  $CH_3$ ), 0.87 (3H, d,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_3$ ), 0.84 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $CH_3$ ), 0.82 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz,  $CH_3$ ).

## 7.7 Darstellung chiraler Homo-Aldol-Kupplungs-MPV-1,3-Diolether nach AAV 3a

### 7.7.1 (S)-1-Methoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol (**S-67**)





## Experimenteller Teil

Ausbeute: 50%

ee = 76%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.27 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.27 (3H, s, OMe), 3.24 (1H, d,  $J$  = 2.3 Hz, CH), 3.09 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.83 (1H, dsept,  $J$  = 2.3, 6.8 Hz, CH), 0.95 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.87 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz,  $\text{CH}_3$ );

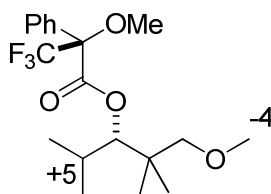
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 83.4, 82.4, 59.1, 38.9, 29.0, 23.4, 23.4, 20.7, 16.4.

HRMS: ber für  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{H}^+$ : 161.1536, gef: 161.1534  
ber für  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{NH}_4^+$ : 178.1802, gef: 178.1799  
ber für  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : 183.1356, gef: 183.1354  
ber für  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{K}^+$ : 199.1095, gef: 199.1093

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (76% ee) = - 16.3°

( $c$  = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

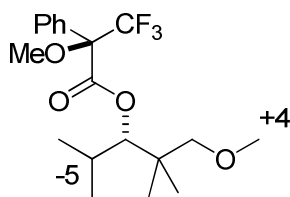
(S)-Mosherester



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.61-7.57 (2H, m, Ph), 7.41-7.39 (3H, m, Ph), 5.03 (1H, d,  $J$  = 2.5 Hz, CH), 3.53-3.52 (3H, m, OMe), 3.23 (3H, s, OMe), 3.02 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.97 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.08 (1H, dsept,  $J$  = 2.2, 6.8 Hz, CH), 0.97 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

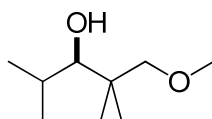
## Experimenteller Teil

(*R*)-Mosherester



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.61-7.58 (2H, m, Ph), 7.41-7.39 (3H, m, Ph), 5.04 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz, CH), 5.55-5.54 (3H, m, OMe), 3.22 (3H, s, OMe), 3.01 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.97 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.09 (1H, dsept,  $J$  = 2.5, 6.9 Hz, CH), 0.96 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

### 7.7.2 (*R*)-1-Methoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol (*R*-**67**)



Ausbeute: 48%

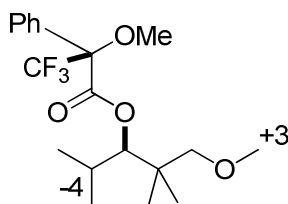
ee = 81%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.29 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.28 (3H, s, OMe), 3.23 (1H, d,  $J$  = 2.3 Hz, CH), 3.07 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.83 (1H, dsept,  $J$  = 2.3, 6.8 Hz, CH), 0.95 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.87 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 83.4, 82.3, 59.0, 38.8, 28.9, 23.4, 23.3, 20.6, 16.3.

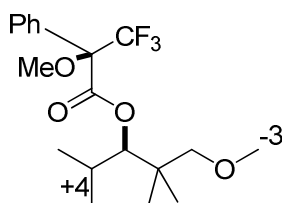
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (81% ee) = + 17.6° (c = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

(*S*)-Mosherester



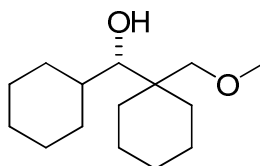
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.61-7.58 (2H, m, Ph), 7.41-7.39 (3H, m, Ph), 5.04 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz, CH), 3.55-3.54 (3H, m, OMe), 3.22 (3H, s, OMe), 3.01 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.96 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.09 (1H, dsept,  $J$  = 2.7, 6.9 Hz, CH), 0.96 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

(*R*)-Mosherester



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.61-7.58 (2H, m, Ph), 7.41-7.39 (3H, m, Ph), 5.00 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz, CH), 5.53-5.52 (3H, m, OMe), 3.23 (3H, s, OMe), 3.01 (1H, d,  $J$  = 9.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.97 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.08 (1H, dsept,  $J$  = 2.5, 7.0 Hz, CH), 0.96 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

7.7.3 (*S*)-Cyclohexyl-(1-methoxymethyl-cyclohexyl)-methanol (*S*-**68**)



## Experimenteller Teil

Ausbeute: 29%

ee = 56%

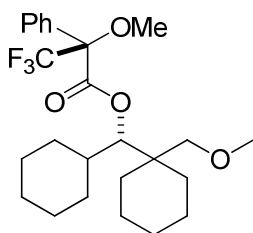
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.48 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.34 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.27 (3H, s, OMe), 3.20 (1H, bs, CH), 1.71-1.19 (21H, m, CH,  $\text{CH}_2$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 82.9, 78.0, 59.1, 40.8, 38.5, 34.2, 31.6, 30.6, 27.4, 27.1, 26.6, 26.3, 26.2, 21.7, 21.2.

HRMS: ber für  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2 + \text{H}^+$ : 241.2162, gef: 241.2161  
ber für  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2 + \text{NH}_4^+$ : 258.2428, gef: 258.2427  
ber für  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : 263.1982, gef: 263.1981

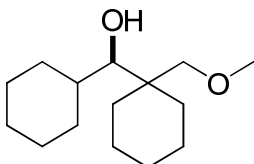
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (56% ee) = - 10.1° (c = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

(S)-Mosherester



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.62-7.57 (2H, m, Ph), 7.41-7.39 (3H, m, Ph), 4.92 (1H, d,  $J$  = 2.3 Hz, CH), 3.54-3.53 (3H, m, OMe), 3.37 (1H, d,  $J$  = 1.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.34 (1H, d,  $J$  = 1.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.24 (3H, s, OMe), 1.77-0.81 (21H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ).

### 7.7.4 (*R*)-Cyclohexyl-(1-methoxymethyl-cyclohexyl)-methanol (*R*-68)



Ausbeute: 31%

ee = 52%

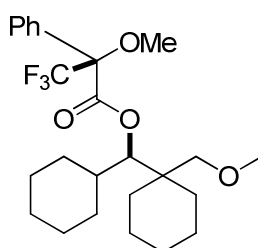
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.49 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.35 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.28 (3H, s, OMe), 3.19 (1H, m, CH), 1.69-1.17 (21H, m, CH,  $\text{CH}_2$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 82.9, 78.0, 59.1, 40.7, 38.5, 34.2, 31.6, 30.6, 27.4, 27.2, 26.6, 26.3, 26.2, 21.7, 21.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (52% ee) = + 8.9°

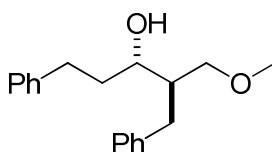
( $c$  = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

(*S*)-Mosherester



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.62-7.55 (2H, m, Ph), 7.43-7.39 (3H, m, Ph), 4.93 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz, CH), 3.56-3.54 (3H, m, OMe), 3.37 (1H, d,  $J$  = 1.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.34 (1H, d,  $J$  = 1.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.22 (3H, s, OMe), 1.82-0.79 (21H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ).

## 7.7.5 (2*R*,3*S*)-2-Benzyl-1-methoxy-5-phenyl-pentan-3-ol (2*R*,3*S*-**69**)



Ausbeute: 23%

de = 87%, ee = 92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.31-7.18 (10H, m, ph), 3.66 (1H, ddd,  $J$  = 4.2, 8.6 Hz, CH), 3.60 (1H, dd,  $J$  = 3.3, 9.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.34 (1H, dd,  $J$  = 4.3, 9.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.30 (3H, s, OMe), 2.92-2.85 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.78-2.69

## Experimenteller Teil

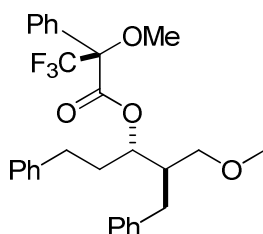
(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.92-1.81 (3H, m, CH, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 142.4, 140.4, 129.1, 128.4, 128.3, 128.2, 125.9, 125.7, 73.6, 72.9, 59.1, 45.1, 37.9, 35.4, 32.4.

HRMS: ber für C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: 285.1849, gef: 285.1850  
ber für C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>: 302.2115, gef: 302.2116  
ber für C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>: 307.1669, gef: 307.1670  
ber für C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> + K<sup>+</sup>: 323.1409, gef: 323.1409

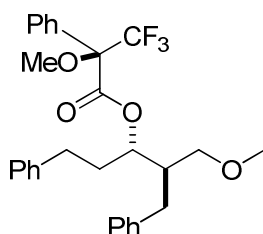
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (92% ee) = - 35.9° (c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(*S*)-Mosherester



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.64-7.61 (2H, m, ph), 7.44-7.42 (3H, m, Ph), 7.29-7.06 (10H, m, Ph), 5.34 (1H, ddd, *J* = 4.3, 8.1 Hz, CH), 3.58-3.57 (3H, m, OMe), 3.28 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.22 (3H, s, OMe), 3.19 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.69-2.50 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2.05-1.94 (3H, m, CH, CH<sub>2</sub>).

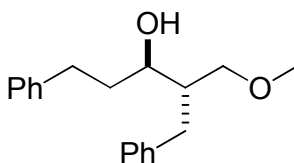
(*R*)-Mosherester



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.61-7.00 (15H, m, ph), 5.31 (1H, ddd, *J* = 4.5, 7.7 Hz, CH), 3.61-3.60 (3H, m, OMe), 3.26 (1H, d, *J* = 6.0, 9.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.20 (3H, s, OMe), 3.15 (1H, dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.59-2.52

(2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.27-1.97 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>).

### 7.7.6 (2*S*,3*R*)-2-Benzyl-1-methoxy-5-phenyl-pentan-3-ol (2*S*,3*R*-**69**)



Ausbeute: 25%

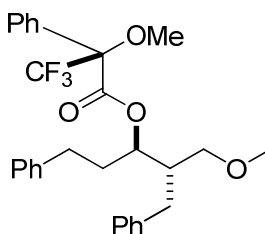
de = 87%, ee = 93%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.35-7.20 (10H, m, Ph), 3.67 (1H, ddd, *J* = 4.1, 8.6 Hz, CH), 3.63 (1H, dd, *J* = 3.3, 9.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.36 (1H, dd, *J* = 4.3, 9.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.32 (3H, s, OMe), 2.99-2.66 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.79-2.71 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.96-1.80 (3H, m, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 142.3, 140.3, 129.1, 128.4, 128.3, 128.2, 125.9, 125.6, 73.5, 72.8, 59.0, 45.0, 37.9, 35.4, 32.4.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (93% ee) = + 36.2° (c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(*S*)-Mosherester

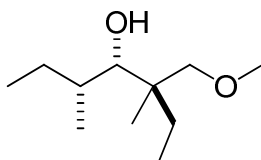


<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.64-7.61 (2H, m, Ph), 7.45-7.41 (3H, m, Ph), 7.29-7.00 (10H, m, Ph), 5.31 (1H, ddd, *J* = 4.3, 7.6, 11.8 Hz, CH), 3.61-3.60 (3H, m, OMe), 3.26 (1H, dd, *J* = 6.2, 9.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.20 (3H, s, OMe), 3.15 (1H, dd, *J* = 6.7, 9.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.60 (2H, t, *J* = 8.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.54 (2H, d, *J* = 7.5 Hz,

## Experimenteller Teil

CH<sub>2</sub>), 2.09-1.97 (3H, m, CH, CH<sub>2</sub>).

### 7.7.7 (3*R*,4*S*,5*S*)-3-Methoxymethyl-3,5-dimethyl-heptan-4-ol (3*R*,4*S*,5*S*-**70**)



Ausbeute: 31%

de = 64%, ee = 68%

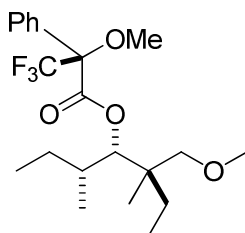
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 3.39 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, CH), 3.34 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.28 (3H, s, OMe), 3.16 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.59-1.31 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.92-0.84 (9H, m, CH<sub>3</sub>), 0.76 (3H, s, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 79.9, 79.3, 59.0, 41.1, 35.0, 30.2, 28.6, 18.3, 13.9, 12.0, 7.8.

HRMS: ber für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: 189.1849, gef: 189.1849  
ber für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>: 211.1669, gef: 211.1668

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (68% ee) = - 17.5° (c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(*S*)-Mosherester

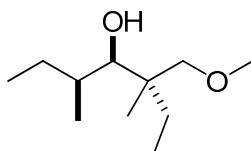


<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.59-7.56 (2H, m, Ph), 7.41-7.38 (3H, m, Ph), 5.17 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, CH), 3.52-3.51 (3H, m, OMe), 3.44-3.36 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.20 (3H, s, OMe), 1.60-1.20 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.91-0.81



(9H, m, CH<sub>3</sub>), 0.77 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

7.7.8 (3*S*,4*R*,5*R*)-3-Methoxymethyl-3,5-dimethyl-heptan-4-ol  
(3*S*,4*R*,5*R*-**70**)



Ausbeute: 25%

de = 61%, ee = 68%

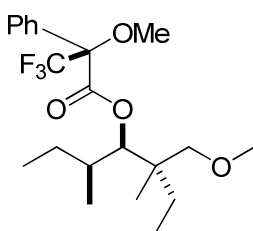
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 3.40 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, CH), 3.35 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.29 (3H, s, OMe), 3.17 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.60-1.16 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.93-0.84 (9H, m, CH<sub>3</sub>), 0.77 (3H, s, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 79.9, 79.3, 59.0, 40.9, 35.0, 30.2, 28.5, 18.3, 13.9, 12.0, 7.8.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (68% ee) = + 17.9°

(c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

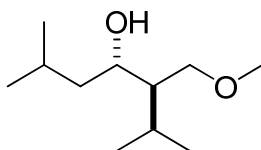
(*S*)-Mosherester



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.59-7.57 (2H, m, Ph), 7.41-7.39 (3H, m, Ph), 5.18 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, CH), 3.54-3.53 (3H, m, OMe), 3.44-3.36 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.19 (3H, s, OMe), 1.62-1.23 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.94-0.80 (9H, m, CH<sub>3</sub>), 0.77 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

## Experimenteller Teil

### 7.7.9 (3*R*,4*S*)-3-Methoxymethyl-2,6-dimethyl-heptan-4-ol (3*R*,4*S*-71)



Ausbeute: 29%

de >99%, ee = 92%

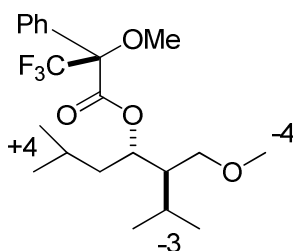
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 3.81 (1H, ddd, *J* = 4.3, 8.9, 13.6 Hz, CH), 3.61 (1H, dd, *J* = 3.1, 9.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.55 (1H, dd, *J* = 4.9, 9.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.30 (3H, s, OMe), 1.96 (1H, dsept, *J* = 2.7, 7.1 Hz, CH), 1.85-1.72 (1H, m, CH), 1.50-1.40 (1H, m, CH), 1.24-1.11 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.97 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.91-0.87 (9H, m, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 71.9, 70.7, 59.0, 49.2, 45.7, 26.3, 24.6, 23.5, 22.0, 21.3, 19.6.

HRMS: ber für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: 189.1849, gef: 189.1849  
ber für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>: 211.1669, gef: 211.1667

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (92% ee) = - 13.2° (c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

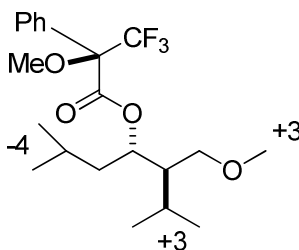
(*S*)-Mosherester



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.55-7.51 (2H, m, Ph), 7.42-7.38 (3H, m, Ph), 5.39 (1H, dt, *J* = 2.8, 5.2 Hz, CH), 3.51-3.50 (3H, m, OMe), 3.42 (1H, dd, *J* = 5.7, 10.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.00 (1H, dd, *J* = 6.0, 10.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.25 (3H, s, OMe), 1.73-1.18 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.94-

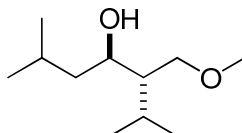
0.85 (12H, m, CH<sub>3</sub>).

(*R*)-Mosherester



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 7.58-7.38 (5H, m, Ph), 5.39-5.34 (1H, m, CH), 3.56-3.55 (3H, m, OMe), 3.42 (1H, dd,  $J$  = 5.2, 9.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.26 (1H, dd,  $J$  = 5.2, 9.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.24 (3H, s, OMe), 1.67-1.48 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.93 (3H, d,  $J$  = 6.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.92 (3H, d,  $J$  = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.86 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.80 (3H, d,  $J$  = 6.2 Hz, CH<sub>3</sub>).

#### 7.7.10 (3*S*,4*R*)-3-Methoxymethyl-2,6-dimethyl-heptan-4-ol (3*S*,4*R*-71)



Ausbeute: 31%

de >99%, ee = 95%

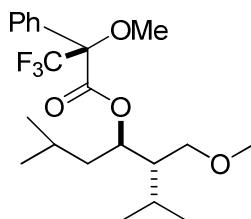
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 3.82 (1H, ddd,  $J$  = 4.3, 8.9 Hz, CH), 3.62 (1H, dd,  $J$  = 3.1, 9.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.56 (1H, dd,  $J$  = 4.9, 9.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.32 (3H, s, OMe), 1.99 (1H, dsept,  $J$  = 2.8, 7.0 Hz, CH), 1.88-1.75 (1H, m, CH), 1.53-1.41 (1H, m, CH), 1.27-1.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.99 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.93 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.92 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.89 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>);

## Experimenteller Teil

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 71.9, 70.8, 59.0, 49.2, 45.7, 26.3, 24.6, 23.5, 22.0, 21.3, 19.6$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (95% ee) = + 15.0° (c = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

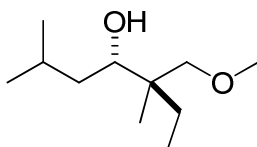
(S)-Mosherester



$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 7.58\text{--}7.51$  (2H, m, Ph),  $7.41\text{--}7.38$  (3H, m, Ph),  $5.37$  (1H, dt,  $J = 2.2, 5.9$  Hz, CH),  $4.24$  (1H, dd,  $J = 5.7, 10.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ),  $4.19$  (1H, dd,  $J = 6.0, 10.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ),  $3.56\text{--}3.55$  (3H, m, OMe),  $3.43$  (1H, ddd,  $J = 5.3, 7.0, 10.0$  Hz, CH),  $3.24$  (3H, s, OMe),  $1.70\text{--}1.25$  (4H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ),  $0.93$  (3H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ),  $0.90$  (3H, d,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ),  $0.86$  (3H, d,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ),  $0.80$  (3H, d,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

## 7.8 Darstellung chiraler Cross-Aldol-Kupplung-MPV-1,3-Diolether nach AAV 3b

### 7.8.1 (4S,5R)-5-(Methoxymethyl)-2,5-dimethylheptan-4-ol (4S,5R-117)



Ausbeute: 21%

de = 77%, ee = 72%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 3.50$  (1H, dd,  $J = 1.8, 10.6$  Hz, CH),  $3.36$

## Experimenteller Teil

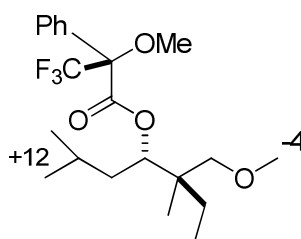
(1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CH), 3.31 (3H, s, OMe), 3.23 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CH), 1.93-1.83 (1H, m, CH), 1.52-1.14 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.94 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.88 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.84 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.74 (3H, s, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 79.6, 74.9, 59.2, 40.9, 40.4, 28.1, 24.6, 24.3, 21.4, 17.5, 7.7$ .

HRMS: ber für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: 189.1849, gef: 189.1856  
ber für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>: 211.1669, gef: 211.1677  
ber für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> + K<sup>+</sup>: 227.1408, gef: 227.1414

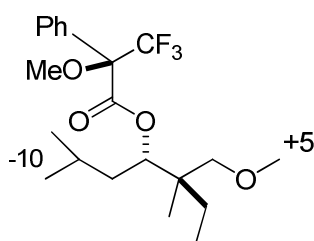
$[\alpha]_D^{25}$  (72% ee) = - 16.5° (c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(S)-Mosherester



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 7.60$ -7.39 (5H, m, ph), 5.30 (1H, dd,  $J = 1.6, 10.3$  Hz, CH), 3.51-3.50 (3H, m, OMe), 3.22 (3H, s, OMe), 3.05 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.00 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.62-1.28 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.91-0.78 (12H, m, CH<sub>3</sub>).

(R)-Mosherester

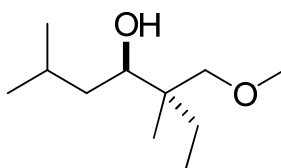


<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 7.62$ -7.37 (5H, m, ph), 5.31 (1H, dd,  $J = 1.4, 10.2$  Hz, CH), 3.58-3.57 (3H, m, OMe), 3.20 (3H,

## Experimenteller Teil

s, OMe), 3.03 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2.99 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.70-1.28 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.92 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.85 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.78 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.77 (3H, t,  $J = 9.6$  Hz, CH<sub>3</sub>).

### 7.8.2 (4*R*,5*S*)-5-(Methoxymethyl)-2,5-dimethylheptan-4-ol (4*R*,5*S*-117)



Ausbeute: 19%

de = 78%, ee = 75%

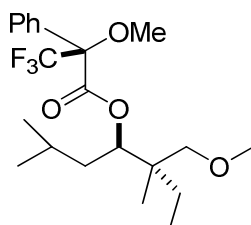
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 3.50 (1H, dd,  $J = 1.7, 10.6$  Hz, CH), 3.36 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CH), 3.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.23 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CH), 1.92-1.83 (1H, m, CH), 1.53-1.23 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.95 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.88 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.84 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.73 (3H, s, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 79.6, 74.8, 59.2, 40.8, 40.3, 28.1, 24.6, 24.3, 21.3, 17.4, 7.7.

$[\alpha]_D^{25}$  (75% ee) = + 16.9°

(c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

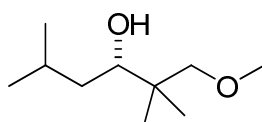
(*S*)-Mosherester



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 7.62-7.37 (5H, m, ph), 5.33-5.28 (1H, m,

CH), 3.58-3.57 (3H, m, OMe), 3.20 (3H, s, OMe), 3.03 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2.98 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.59-1.25 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.93-0.78 (12H, m, CH<sub>3</sub>).

### 7.8.3 (3*S*)-1-Methoxy-2,2,5-trimethylhexan-3-ol (**S-118**)



Ausbeute: 30%

ee = 95%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 3.47 (1H, dd,  $J = 1.9, 10.6$  Hz, CH), 3.33 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.30 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.90-1.80 (1H, m, CH), 1.36-1.27 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.16-1.07 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 0.93 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.88 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.87 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.86 (3H, s, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 82.9, 76.4, 59.3, 40.9, 38.1, 24.5, 24.3, 22.8, 21.3, 19.4.

HRMS:

ber für C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: 175.1693, gef: 175.1696

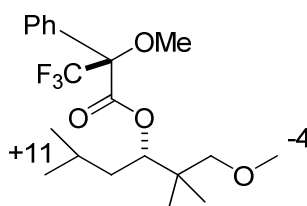
ber für C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>: 197.1512, gef: 197.1518

ber für C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + K<sup>+</sup>: 213.1251, gef: 213.1258

$[\alpha]_D^{25}$  (95% ee) = - 9.0°

(c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

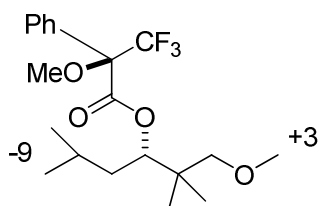
(*S*)-Mosherester



## Experimenteller Teil

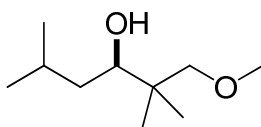
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.60-7.39 (5H, m, ph), 5.23 (1H, dd,  $J$  = 1.8, 10.2 Hz, CH), 3.52-3.51 (3H, m, OMe), 3.31 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.24 (3H, s, OMe), 3.19 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.90-1.78 (3H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 0.94 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.82 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

(*R*)-Mosherester



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.62-7.38 (5H, m, ph), 5.25 (1H, dd,  $J$  = 1.5, 10.0 Hz, CH), 3.57-3.56 (3H, m, OMe), 3.23 (3H, s, OMe), 3.03 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.98 (1H, d,  $J$  = 9.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.61-1.29 (3H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 0.91 (3H, d,  $J$  = 6.1 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.87 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

### 7.8.4 (*3R*)-1-Methoxy-2,2,5-trimethylhexan-3-ol (*R*-**118**)



Ausbeute: 31%

ee = 94%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.48 (1H, dd,  $J$  = 1.8, 10.5 Hz, CH), 3.34 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.18 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.90-1.79 (1H, m, CH), 1.33-1.20 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.19-1.13 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.91 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (3H, d,  $J$  = 6.5 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.84 (3H, s,

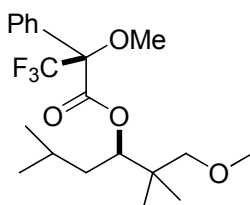


CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 82.4, 75.9, 59.0, 40.6, 37.9, 24.2, 24.0, 22.5, 21.1, 19.3.

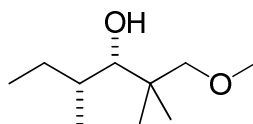
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (94% ee) = + 8.8° (c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(S)-Mosherester



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.62-7.38 (5H, m, ph), 5.25 (1H, dd, *J* = 1.6, 10.0 Hz, CH), 3.57-3.56 (3H, m, OMe), 3.23 (3H, s, OMe), 3.03 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.97 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.59-1.31 (3H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 0.92-0.84 (12H, m, CH<sub>3</sub>).

#### 7.8.5 (3*S*,4*R*)-1-(Methoxymethyl)-2,4-dimethylhexan-3-ol (3*S*,4*R*-119)



Ausbeute: 43%

de > 99%, ee = 88%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 3.37 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, CH), 3.30 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, CH), 3.30 (3H, s, OMe), 3.13 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, CH), 1.59-1.51 (1H, m, CH), 1.45-1.13 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.94 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.89 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.90-0.85 (6H, m, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 83.4, 80.7, 59.1, 38.9, 35.5, 29.9, 23.5, 21.0,

## Experimenteller Teil

13.8, 12.0.

HRMS:

ber für  $C_{10}H_{22}O_2 + H^+$ : 175.1693, gef: 175.1697

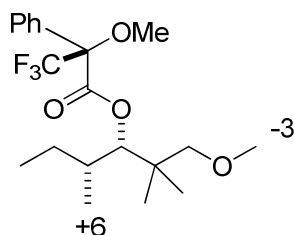
ber für  $C_{10}H_{22}O_2 + Na^+$ : 197.1512, gef: 197.1519

ber für  $C_{10}H_{22}O_2 + K^+$ : 213.1251, gef: 213.1258

$[\alpha]_D^{25}$  (88% ee) = - 1.2°

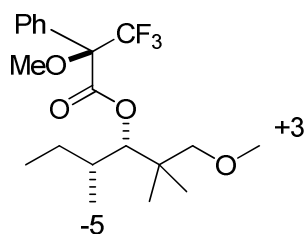
(c = 1.0 g/100ml,  $CH_2Cl_2$ )

(S)-Mosherester



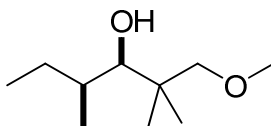
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.59-7.39 (5H, m, ph), 5.12 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz, CH), 3.53-3.52 (3H, m, OMe), 3.23 (3H, s, OMe), 3.03 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $CH_2$ ), 2.98 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz,  $CH_2$ ), 2.13 (1H, m, CH), 1.79-1.57 (2H, m,  $CH_2$ ), 0.97-0.81 (12H, m,  $CH_3$ ).

(R)-Mosherester



$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.58-7.39 (5H, m, ph), 5.13 (1H, d,  $J$  = 1.7 Hz, CH), 3.54-3.52 (3H, m, OMe), 3.22 (3H, s, OMe), 3.02 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $CH_2$ ), 2.97 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz,  $CH_2$ ), 1.78-1.37 (3H, m, CH,  $CH_2$ ), 0.97-0.81 (12H, m,  $CH_3$ ).

7.8.6 (3*R*,4*S*)-1-(Methoxymethyl)-2,4-dimethylhexan-3-ol  
(3*R*,4*S*-119)



Ausbeute: 38%

de > 99%, ee = 88%

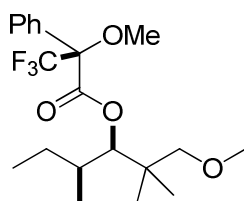
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 3.35 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, CH), 3.30 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.28 (3H, s, OMe), 3.12 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.59-1.49 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.11 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.92 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.90-0.86 (6H, m, CH<sub>3</sub>), 0.87 (3H, s, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 83.3, 80.6, 59.1, 38.8, 35.4, 29.8, 23.4, 20.9, 13.7, 11.9.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (88% ee) = + 1.0°

(c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

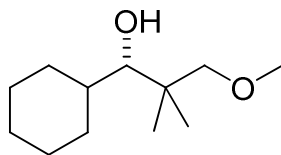
(*S*)-Mosherester



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.61-7.39 (5H, m, ph), 5.13 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, CH), 3.55-3.54 (3H, m, OMe), 3.24 (3H, s, OMe), 3.05 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.99 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.16 (1H, m, CH), 1.77-1.56 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.90-0.78 (12H, m, CH<sub>3</sub>).

## Experimenteller Teil

### 7.8.7 (1*S*)-1-Cyclohexyl-3-methoxy-2,2-dimethylpropan-1-ol (*S*-**120**)



Ausbeute: 55%

ee = 33%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.29 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.29 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.19 (1H, d,  $J$  = 1.8 Hz, CH), 3.11 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.90-1.09 (11H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 0.93 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 83.4, 82.7, 59.1, 39.5, 33.4, 27.0, 26.9, 26.4, 26.3, 23.4, 20.7, 16.4.

HRMS:

ber für  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2 + \text{H}^+$ : 201.1849, gef: 201.1850

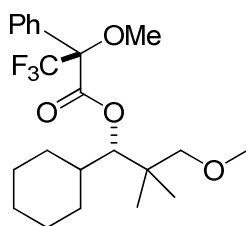
ber für  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : 223.1669, gef: 223.1670

ber für  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2 + \text{K}^+$ : 239.1408, gef: 239.1409

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (33% ee) = - 3.6°

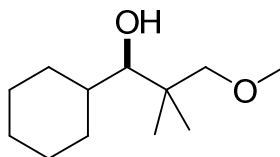
( $c$  = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

(*S*)-Mosherester



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.62-7.41 (5H, m, ph), 4.94 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz, CH), 3.56-3.55 (3H, m, OMe), 3.25 (3H, s, OMe), 3.04 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.98 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.70-1.15 (11H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 0.95 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

7.8.8 (1*R*)-1-Cyclohexyl-3-methoxy-2,2-dimethylpropan-1-ol (*R*-**120**)



Ausbeute: 53%

ee = 31%

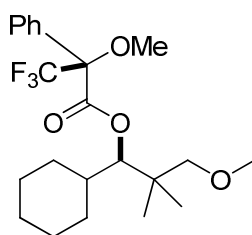
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.29 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.28 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz, CH), 3.11 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.90-1.10 (11H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 0.91 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 83.4, 82.7, 82.4, 59.1, 39.4, 33.4, 27.0, 26.4, 26.2, 23.4, 20.7, 16.3.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (31% ee) = + 3.1°

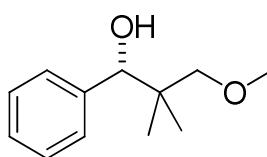
( $c$  = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

(*S*)-Mosherester



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.26-7.39 (5H, m, ph), 4.92 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz, CH), 3.55-3.54 (3H, m, OMe), 3.21 (3H, s, OMe), 3.00 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.95 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.76-1.19 (11H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 0.95 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

7.8.9 (1*S*)-3-Methoxy-2,2-dimethyl-1-phenylpropan-1-ol (*S*-**122**)



## Experimenteller Teil

Ausbeute: 50%

ee = 8%

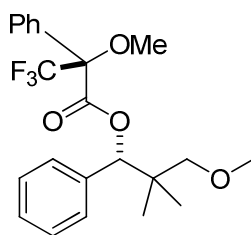
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.39-7.26 (5H, m, ph), 4.12 (1H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.54 (1H, d,  $J$  = 10.8 Hz, CH), 3.44 (1H, d,  $J$  = 10.8 Hz, CH), 3.21 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.82 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 138.0, 128.2, 127.7, 127.6, 91.8, 71.5, 57.2, 39.3, 22.7, 19.5.

HRMS: ber für  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{NH}_4^+$ : 212.1645, gef: 212.1646  
ber für  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : 217.1199, gef: 217.1200  
ber für  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{K}^+$ : 233.0938, gef: 233.0940

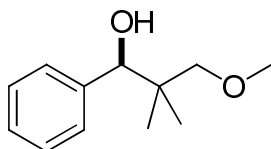
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (8% ee) =  $-2.6^\circ$  (c = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

(S)-Mosherester



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.59-7.15 (10H, m, ph), 4.48 (1H, s, CH), 4.07 (1H, d,  $J$  = 10.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.97 (1H, d,  $J$  = 10.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.60-3.58 (3H, m, OMe), 3.14 (3H, s, OMe), 0.90 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.83 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 7.8.10 (1R)-3-Methoxy-2,2-dimethyl-1-phenylpropan-1-ol (*R*-122)



Ausbeute: 49%

ee = 6%

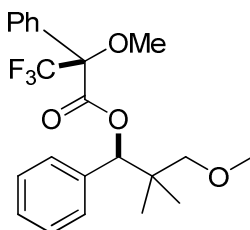
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.40-7.27 (5H, m, ph), 4.13 (1H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.55 (1H, d,  $J$  = 10.9 Hz, CH), 3.45 (1H, d,  $J$  = 10.9 Hz, CH), 3.22 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.83 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 138.0, 128.2, 127.8, 127.6, 92.1, 71.7, 57.3, 39.3, 22.9, 19.6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (6% ee) = +2.0°

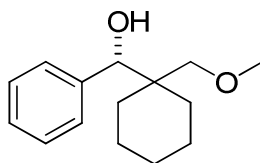
( $c$  = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

(*S*)-Mosherester



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.60-7.17 (10H, m, ph), 4.46 (1H, s, CH), 4.06 (1H, d,  $J$  = 10.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.95 (1H, d,  $J$  = 10.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.58-3.56 (3H, m, OMe), 3.11 (3H, s, OMe), 0.89 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.81 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 7.8.11 (1*S*)-(1-(Methoxymethyl)cyclohexyl)(phenyl)methanol (*S*-123)



Ausbeute: 14%

ee = 24%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.37-7.25 (5H, m, ph), 4.62 (1H, s, CH), 3.41 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.36 (1H, d,  $J$  = 9.3 Hz, CH), 3.30

## Experimenteller Teil

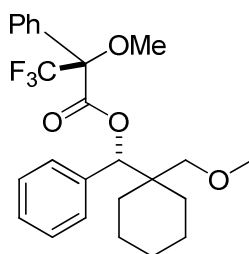
(1H, d,  $J = 9.4$  Hz, CH), 1.85-1.28 (10H, m, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 141.8, 127.6, 127.6, 127.0, 81.6, 76.7, 59.3, 40.7, 30.9, 29.6, 26.1, 21.6, 21.4$ .

HRMS: ber für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>: 252.1958, gef: 252.1960  
ber für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>: 257.1512, gef: 257.1514  
ber für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + K<sup>+</sup>: 273.1251, gef: 273.1253

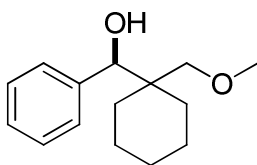
$[\alpha]_D^{25}$  (24% ee) = -7.1° (c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(S)-Mosherester



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 7.46$ -7.27 (10H, m, ph), 4.41 (1H, s, CH), 3.99 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.95 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.59-3.57 (3H, m, OMe), 3.27 (3H, s, OMe), 1.74-1.30 (10H, m, CH<sub>2</sub>).

### 7.8.12 (1*R*)-(1-(Methoxymethyl)cyclohexyl)(phenyl)methanol (*R*-123)



Ausbeute: 29%

ee = 24%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 7.38$ -7.25 (5H, m, ph), 4.62 (1H, s, CH), 3.42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.37 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz, CH), 3.29

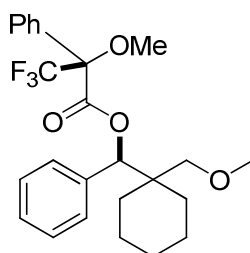


(1H, d,  $J = 9.3$  Hz, CH), 1.95-1.16 (10H, m, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 141.8, 127.6, 127.6, 127.0, 81.5, 76.6, 59.3, 40.8, 30.9, 29.6, 26.1, 21.6, 21.4$ .

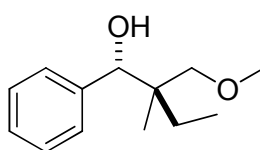
$[\alpha]_D^{25}$  (24% ee) = +6.9° (c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(S)-Mosherester



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 7.45-7.27$  (10H, m, ph), 4.39 (1H, s, CH), 3.98 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.93 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.57-3.55 (3H, m, OMe), 3.25 (3H, s, OMe), 1.73-1.31 (10H, m, CH<sub>2</sub>).

### 7.8.13 (1S,2R)-2-(Methoxymethyl)-2-methyl-1-phenylbutan-1-ol (1S,2R-124)



Ausbeute: 32%

de = 98%, ee = 10%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 7.38-7.24$  (5H, m, ph), 4.59 (1H, s, CH<sub>3</sub>), 3.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.35 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, CH), 3.18 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, CH), 1.60-1.52 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.92 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.72 (3H, s, CH<sub>3</sub>);

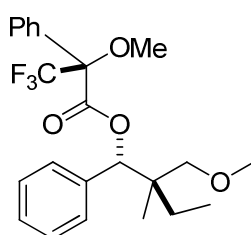
## Experimenteller Teil

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 141.9, 127.8, 127.6, 127.0, 80.6, 78.6, 59.2, 41.3, 27.9, 17.4, 7.8$ .

HRMS:  
ber für  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{H}^+$ : 209.1536, gef: 209.1538  
ber für  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{NH}_4^+$ : 226.1802, gef: 226.1804  
ber für  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : 231.1356, gef: 231.1358  
ber für  $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2 + \text{K}^+$ : 247.1095, gef: 247.1099

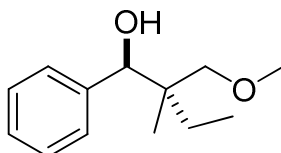
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (10% ee) =  $-5.6^\circ$  (c = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

(S)-Mosherester



$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 7.46\text{--}7.21$  (10H, m, ph), 4.55 (1H, s, CH), 4.01 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.99 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.60–3.58 (3H, m, OMe), 3.33 (3H, s, OMe), 1.74–1.37 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.89 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 7.8.14 (1*R*,2*S*)-2-(Methoxymethyl)-2-methyl-1-phenylbutan-1-ol (1*R*,2*S*-124)



Ausbeute: 30%

de = 98%, ee = 9%

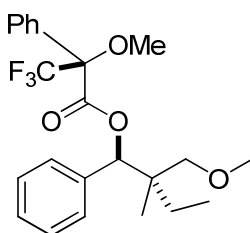
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 7.40\text{--}7.25$  (5H, m, ph), 4.60 (1H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.41 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.36 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CH), 3.18 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, CH), 1.58–1.51 (2H, m,

CH<sub>2</sub>), 0.91 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.72 (3H, s, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 141.8, 127.8, 127.6, 127.0, 80.5, 78.6, 59.3, 41.3, 27.9, 17.5, 7.8.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (9% ee) = +5.4° (c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

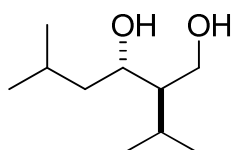
(*S*)-Mosherester



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.45-7.22 (10H, m, ph), 4.52 (1H, s, CH), 4.00 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.97 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.58-3.56 (3H, m, OMe), 3.31 (3H, s, OMe), 1.73-1.37 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.86 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.84 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

## 7.9 Darstellung der 1,3-Diole nach AAV 5

### 7.9.1 (2*R*,3*S*)-2-Isopropyl-5-methylhexan-1,3-diol (2*R*,3*S*-**125**)



Ausbeute: 49%

ee = 93%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 3.96-3.89 (2H, bs, CH and 1 x CH<sub>2</sub>), 3.79 (1H, dd, *J* = 5.2, 10.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.26 (2H, s, OH), 1.95 (1H, sept, *J* = 6.8 Hz, CH), 1.81-1.68 (1H, m, CH), 1.52 (1H, dd, *J* = 5.1, 9.1, 13.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.30 (1H, ddd, *J* = 3.9, 8.9, 12.9 Hz, CH<sub>2</sub>),

## Experimenteller Teil

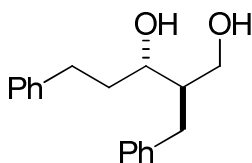
1.10 (1H, m, CH), 0.99 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>),  
0.92 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.90 (6H, d,  $J = 6.5$  Hz, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 71.9, 61.5, 50.3, 45.5, 25.9, 24.5, 23.5, 21.9, 21.3, 19.3$ .

HRMS:  
ber für C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: 175.1693, gef: 175.1689  
ber für C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>: 197.1512, gef: 197.1509  
ber für C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + K<sup>+</sup>: 213.1251, gef: 213.1248

$[\alpha]_D^{25}$  (93% ee) =  $-5.7^\circ$  (c = 1.0 g/100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 7.9.2 (2*R*,3*S*)-2-Benzyl-5-phenylpentan-1,3-diol (2*R*,3*S*-127)



Ausbeute: 52%

ee = 92%

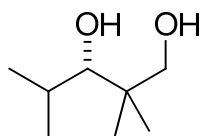
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 7.34\text{--}7.20$  (10H, m, ph), 3.96 (1H, dd,  $J = 2.8, 10.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.78 (1H, ddd,  $J = 4.3, 8.9$  Hz, CH), 3.63 (1H, dd,  $J = 4.4, 10.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2.90–2.67 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2.60 (2H, s, OH), 2.05–1.90 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.86–1.78 (1H, m, CH);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 141.9, 140.2, 129.1, 128.4, 128.4, 128.4, 126.1, 125.9, 74.4, 62.9, 46.1, 37.6, 35.1, 32.3$ .

HRMS:  
ber für C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: 271.1693, gef: 271.1693  
ber für C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>: 293.1512, gef: 293.1511  
ber für C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + K<sup>+</sup>: 309.1251, gef: 309.1251

$[\alpha]_D^{25}$  (92% ee) =  $-4.7^\circ$  (c = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 7.9.3 (3*S*)-2,2,4-Trimethylpentan-1,3-diol (3*S*-**128**)



Ausbeute: 70%

ee = 75%

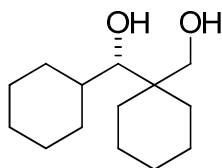
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.53 (1H, d,  $J$  = 10.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.39 (1H, d,  $J$  = 10.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.36 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz, CH), 3.29 (2H, s, OH), 1.90 (1H, dsept,  $J$  = 2.4, 6.8 Hz, CH), 0.97 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 83.1, 73.3, 39.0, 29.1, 23.2, 19.6, 16.6.

HRMS:  
 ber für  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{H}^+$ : 147.1380, gef: 147.1380  
 ber für  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{NH}_4^+$ : 164.1645, gef: 164.1642  
 ber für  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : 169.1199, gef: 169.1198  
 ber für  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{K}^+$ : 185.0938, gef: 185.0935

$[\alpha]_D^{25}$  (75% ee) =  $-9.5^\circ$  (c = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 7.9.4 (*S*)-Cyclohexyl(1-(hydroxymethyl)cyclohexyl)-methanol (*S*-**129**)



## Experimenteller Teil

Ausbeute: 47%

ee = 49%

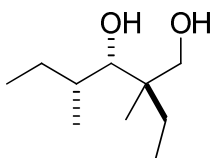
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.84 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.62 (1H, d,  $J$  = 10.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.32 (1H, bs, CH), 2.82 (2H, s, OH), 1.78-1.16 (21H, m, CH,  $\text{CH}_2$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 84.3, 67.3, 40.9, 38.4, 34.2, 31.0, 29.7, 27.5, 27.0, 26.4, 26.3, 26.2, 21.6, 21.2.

HRMS: ber für  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2 + \text{H}^+$ : 227.2006, gef: 227.2003  
ber für  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : 249.1825, gef: 249.1822  
ber für  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2 + \text{K}^+$ : 265.1564, gef: 265.1561

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (49% ee) =  $-13.2^\circ$  (c = 1.0 g/100ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 7.9.5 (2*R*,3*S*,4*R*)-2-Ethyl-2,4-dimethylhexan-1,3-diol (2*R*,3*S*,4*R*-130)



Ausbeute: 53%

ee = 79%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.68 (1H, d,  $J$  = 10.8 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.53 (1H, bs, CH), 3.48 (1H, d,  $J$  = 10.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 (2H, s, OH), 1.70-1.62 (1H, m, CH), 1.53-1.45 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.40-1.28 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.96 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.91-0.87 (6H, m,  $\text{CH}_3$ ), 0.79 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );

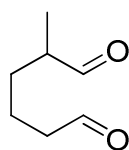
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 80.2, 69.8, 41.3, 35.0, 30.1, 28.1, 17.5, 13.9, 12.0, 7.7.

HRMS: ber für  $C_{10}H_{22}O_2 + H^+$ : 175.1693, gef: 175.1690  
ber für  $C_{10}H_{22}O_2 + Na^+$ : 197.1512, gef: 197.1509  
ber für  $C_{10}H_{22}O_2 + K^+$ : 213.1251, gef: 213.1249

$[\alpha]_D^{25}$  (79% ee) =  $-12.3^\circ$  (c = 1.0 g/100ml,  $CH_2Cl_2$ )

## 7.10 Darstellung von Dialdehyden nach AAV 6a-c, 7a-b

### 7.10.1 2-Methyladipaldehyd (**134**)

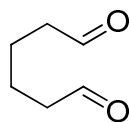


Ausbeute: 63 %

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 11.72 (1H, t,  $J$  = 1.4 Hz, CHO), 11.57 (1H, d,  $J$  = 1.7 Hz, CHO), 4.46-4.41 (2H, m,  $CH_2$ ), 4.35-4.26 (1H, m, CH), 3.74-3.56 (4H, m,  $CH_2$ ), 3.07 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz,  $CH_3$ );

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 204.5, 201.8, 46.0, 43.6, 29.6, 19.3, 13.2.

### 7.10.2 Adipaldehyd (**139**) [125]



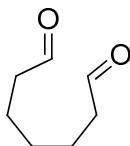
Ausbeute: 51 %

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 9.65-9.64 (2H, m, CHO), 2.39-2.34 (4H, m,  $CH_2$ ), 1.56-1.52 (4H, m,  $CH_2$ );

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 201.8, 43.2, 21.2.

## Experimenteller Teil

### 7.10.3 Heptandial (**140**)

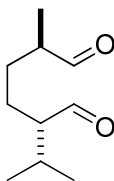


Ausbeute: 89 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 9.63 (2H, t,  $J$  = 1.7 Hz, CHO), 2.33 (4H, dt,  $J$  = 1.6, 7.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.57-1.47 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.29-1.21 (2H, m,  $\text{CH}_2$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 202.1, 43.3, 28.2, 21.4.

### 7.10.4 (2*S*, 5*R*)-2-Isopropyl-5-methylhexandial (2*S*,5*R*-**141**)



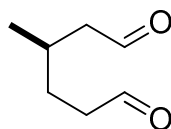
Ausbeute: 43 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 9.61-9.60 (1H, d,  $J$  = 3.0 Hz, CHO), 9.56 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz, CHO), 2.30 (1H, dsept,  $J$  = 2.1, 6.9 Hz, CH), 2.08-1.93 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.72-1.58 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.48-1.40 (1H, m, CH), 1.30-1.20 (1H, m, CH), 1.07 (3H, d,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 205.2, 204.6, 58.2, 46.3, 28.4, 28.2, 23.0, 20.1, 19.6, 13.3.



### 7.10.5 (*R*)-3-Methylhexandial (*R*-142)



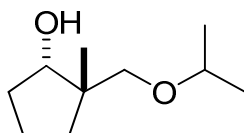
Ausbeute: 43 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 9.66-9.63 (2H, m, CHO), 2.40-1.92 (5H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.65-1.36 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.86 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 202.0, 201.9, 50.4, 41.1, 28.3, 27.1, 19.3.

## 7.11 Darstellung cyclischer 1,3-Diolether nach AAV 8

### 7.11.1 *rac*-(1*S*,2*S*)-2-(Isopropoxymethyl)-2-methylcyclopentanol (1*S*,2*S*-135)



Ausbeute: 62 %

de > 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.81-3.77 (1H, m, CH), 3.51 (1H, sept,  $J$  = 6.1, 12.1 Hz, CH), 3.46 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.34 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.74-1.46 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.12 (6H, d,  $J$  = 6.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 81.3, 73.9, 72.2, 45.3, 33.9, 23.5, 21.8, 21.0.

HRMS

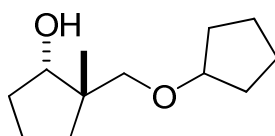
ber für  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{H}^+$ : 173.1536, gef: 173.1536

ber für  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : 195.1356, gef: 195.1355

## Experimenteller Teil

ber für  $C_{10}H_{20}O_2 + K^+$ : 211.1095, gef: 211.1095

### 7.11.2 *rac*-(1*S*,2*S*)-2-(Cyclopentyloxymethyl)-2-methylcyclopentanol (1*S*,2*S*-**136**)



Ausbeute: 75 %

de > 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.87- 3.83 (1H, m, CH), 3.81-3.78 (1H, m, CH), 3.44 (1H, d,  $J$  = 9.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.32 (1H, d,  $J$  = 9.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.70-1.48 (14H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.93 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 82.0, 81.6, 74.5, 45.3, 34.1, 34.0, 32.1, 23.7, 23.4, 21.1.

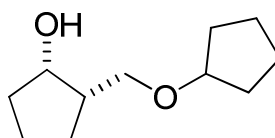
HRMS

ber für  $C_{12}H_{22}O_2 + H^+$  : 199.1693, gef: 199.1689

ber für  $C_{12}H_{22}O_2 + Na^+$  : 221.1512, gef: 221.1508

ber für  $C_{12}H_{22}O_2 + K^+$  : 237.1251, gef: 237.1247

### 7.11.3 *rac*-(1*S*,2*S*)-2-(Isopropoxymethyl)cyclopentanol (1*S*,2*S*-**137**)



Ausbeute: 11 %

de > 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 4.27 (1H, ddd,  $J$  = 3.2, 5.1, 8.1 Hz, CH), 3.90-3.84 (1H, m, CH), 3.58 (1H, dd,  $J$  = 4.7, 9.3

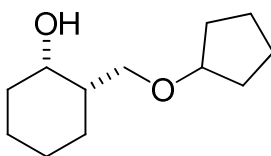
## Experimenteller Teil

Hz, CH<sub>2</sub>), 3.51 (1H, dd,  $J$  = 7.3, 9.3 Hz, CH<sub>2</sub>),  
1.79-1.47 (15H, m, CH, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 81.8, 74.9, 68.9, 43.9, 34.8, 32.3, 32.0, 26.1,  
23.4, 22.3.

HRMS  
ber für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup> : 185.1536, gef: 185.1536  
ber für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup> : 207.1356, gef: 207.1357  
ber für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> + K<sup>+</sup> : 223.1095, gef: 223.1095

### 7.11.4 *rac*-(1*S*,2*S*)-2-(Cyclopentyloxymethyl)cyclohexanol (1*S*,2*S*-**138**)



Ausbeute: 18 %                      de > 99%

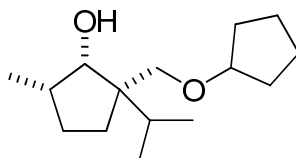
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 4.35 (1H, ddd,  $J$  = 3.6, 5.6, 9.0 Hz, CH),  
3.93-3.89 (1H, m, CH), 3.64 (1H, dd,  $J$  = 4.1, 9.4  
Hz, CH<sub>2</sub>), 3.56 (1H, dd,  $J$  = 6.9, 9.1 Hz, CH<sub>2</sub>),  
1.76-1.52 (17H, m, CH, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 81.9, 75.6, 67.7, 51.5, 33.9, 33.6, 32.4, 32.0,  
32.0, 23.5, 21.0, 19.4.

HRMS  
ber für C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup> : 199.1693, gef: 199.1694  
ber für C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup> : 221.1512, gef: 221.1512

## Experimenteller Teil

### 7.11.5 *rac*-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-(Cyclopentyloxymethyl)-2-isopropyl-5-methylcyclopentanol (1*S*,2*R*,5*S*-**143a**)



Ausbeute: 32%

de > 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.86 (1H, d,  $J$  = 5.8 Hz, CH), 3.84-3.80 (1H, m, CH), 3.52 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.35 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.79-1.40 (14H, m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.00 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 81.9, 80.4, 71.6, 52.8, 39.9, 30.3, 32.1, 31.7, 23.4, 18.7, 17.8, 13.5.

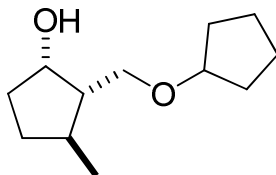
HRMS

ber für  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2 + \text{H}^+$ : 241.2162, gef: 241.2162

ber für  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : 263.1982, gef: 263.1982

ber für  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2 + \text{K}^+$ : 279.1721, gef: 279.1723

### 7.11.6 *rac*-(1*S*,2*S*,3*R*)-2-(Cyclopentyloxymethyl)-3-methylcyclopentanol (1*S*,2*S*,3*R*-**144a**)



Ausbeute: 18%

de > 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.99-3.92 (1H, m, CH), 3.90-3.86 (1H, m, CH), 3.63 (1H, dd,  $J$  = 4.1, 8.8 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.25

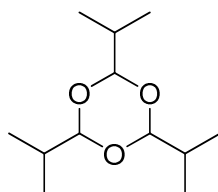
(1H, pt,  $J = 9.4$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.69-1.50 (14H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 1.00 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 81.8, 79.3, 72.1, 54.8, 34.6, 32.3, 32.2, 31.8, 31.0, 23.5, 20.0$ .

HRMS ber für C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: 199.1693, gef: 199.1696

## 7.12 Darstellung der Trioxane nach AAV 9

### 7.12.1 2,4,6-Triisopropyl-[1,3,5]trioxan (**87**) [64]



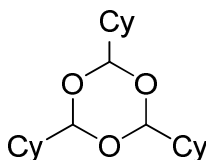
Ausbeute: 96 %

F<sub>p</sub>: 54 °C (Lit: 53-54 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 4.49$  (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, CH), 1.85 (dsept, 1H,  $J = 6.8, 13.7$  Hz, CH), 0.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 104.7, 32.4, 16.6$ .

### 7.12.2 Tricyclohexyl-[1,3,5]trioxan (**88**) [64]



Ausbeute: 87%

F<sub>p</sub>: 193 °C (Lit: 195 °C)

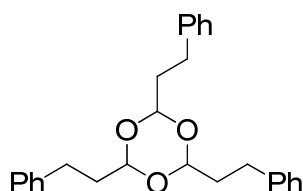
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 4.48$  (d, 1H,  $J = 5.9$  Hz, CH), 1.84-1.04 (m,

## Experimenteller Teil

11H);

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 104.3, 41.9, 27.0, 26.5, 25.7$ .

### 7.12.3 Triphenethyl-[1,3,5]trioxan (**89**) [64]



Ausbeute: 79%

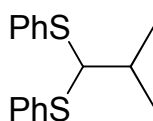
$F_p$ : 61 °C (Lit: 62-63 °C)

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 7.34\text{--}7.20$  (m, 5H, Ph), 4.84 (t, 1H,  $J = 5.3$  Hz, CH), 2.80 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.09-2.02 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ );

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 141.2, 128.4, 128.3, 125.9, 100.5, 35.5, 29.5$ .

## 7.13 Darstellung der S,S-Acetale nach AAV 10

### 7.13.1 (2-Methylpropan-1,1-diyl)bis(phenylsulfan) (**174a**) [116]

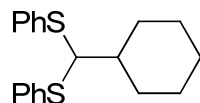


Ausbeute: 74%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 7.52$  (10H, m, ph), 4.51 (1H, m, CH), 2.36-2.26 (1H, m, CH), 1.25 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 135.3, 132.2, 128.8, 127.3, 67.4, 33.0, 19.2$ .

### 7.13.2 (Cyclohexylmethylene)bis(phenylsulfan) (**174b**) [116]

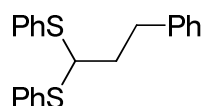


Ausbeute: 63%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.53-7.29 (10H, m, ph), 4.53 (1H, d,  $J$  = 3.8 Hz, CH), 2.12-1.32 (11H, m, CH,  $\text{CH}_2$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 135.5, 132.1, 128.7, 127.2, 66.7, 43.1, 29.8, 26.1, 26.1.

### 7.13.3 (3-Phenylpropan-1,1-diyl)bis(phenylsulfan) (**174c**) [116]



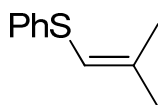
Ausbeute: 61%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.51-7.19 (15H, m, ph), 4.45 (1H, t,  $J$  = 6.7 Hz, CH), 3.03-3.02 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.27-2.20 (2H, m,  $\text{CH}_2$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 140.6, 134.0, 132.5, 128.8, 128.5, 128.4, 127.6, 126.1, 56.7, 37.0, 32.9.

## 7.14 Darstellung der 1-Alkenylsulfide nach AAV 11

### 7.14.1 (2-Methylprop-1-enyl)(phenyl)sulfan (**182a**) [117]



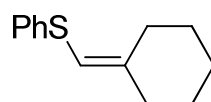
## Experimenteller Teil

Ausbeute: 82%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.63-7.23 (5H, m, ph), 6.05 (1H, m, CH), 2.01-2.00 (6H, m,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 139.9, 128.7, 127.6, 125.4, 115.2, 25.3, 19.6.

### 7.14.2 (Cyclohexylidenemethyl)(phenyl)sulfan (**182b**) [117]



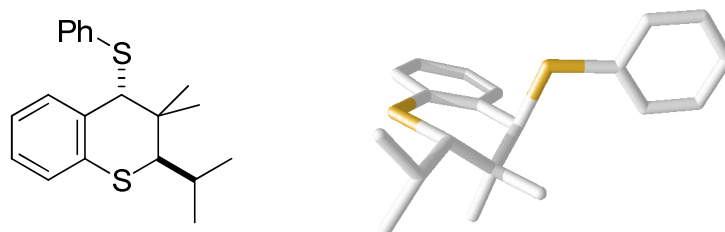
Ausbeute: 56%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.41-7.19 (5H, m, ph), 5.98 (1H, m, ph), 2.51-2.47 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.37-2.34 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.72-1.68 (6H, m,  $\text{CH}_2$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 148.0, 128.7, 127.6, 125.3, 111.8, 36.6, 30.3, 28.3, 27.3, 26.3.

## 7.15 Darstellung der Thiochromane nach AAV 12a, 12b

### 7.15.1 *rac*-(2*R*,4*R*)-2-Isopropyl-3,3-dimethyl-4-(phenylthio)-thiochroman (2*R*,4*R*-**169**)





Ausbeute: 61%

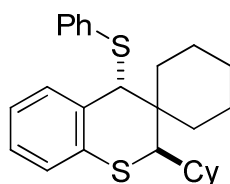
de > 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.42-6.60 (m, 9H, ph), 3.87 (d, 1H,  $J$  = 2.7 Hz, CH), 3.84 (s, 1H, CH), 2.43 (dsept, 1H,  $J$  = 2.7, 6.9 Hz, CH), 1.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.22 (d, 3H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 (d, 3H,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 135.0, 134.3, 133.6, 133.4, 129.9, 128.7, 127.6, 126.8, 125.9, 122.8, 66.0, 53.1, 37.0, 28.1, 27.5, 24.2, 23.7, 18.1.

HRMS: ber für  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{S}_2+\text{NH}_4^+$ : 346.1658, gef: 346.1658

## 7.15.2 *rac*-(2*R*,4*R*)-2-Cyclohexyl-4-(phenylthio)spiro[cyclohexan-1,3'-thio-chroman]( 2*R*,4*R*-**175**)



Ausbeute: 39%

de > 99%

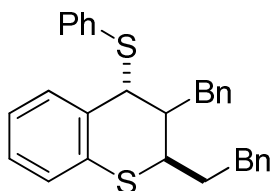
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.43-6.42 (9H, m, ph), 4.45 (s, 1H, CH), 3.65 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, CH), 2.24-1.16 (21H, m, Cy);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 135.4, 134.6, 134.0, 133.1, 132.2, 129.5, 128.8, 128.7, 129.9, 126.9, 125.8, 122.6, 57.0, 53.1, 39.4, 37.5, 35.0, 31.8, 30.1, 29.7, 27.2, 26.6, 26.0, 25.8, 21.3, 20.8.

HRMS: ber für  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{S}_2$ : 408.1945, gef: 408.1946

## Experimenteller Teil

### 7.15.3 *rac*-(2*R*,4*R*)-3-Benzyl-2-phenethyl-4-(phenylthio)-thiochroman (2*R*,4*R*-**176**)



Ausbeute: 48%

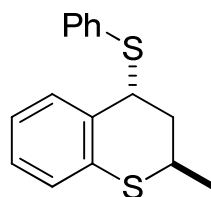
de = 75%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.39-6.74 (m, 19H, ph), 4.40-4.38 (m, 1H, CH), 4.21 (d, 1H,  $J$  = 2.7 Hz, CH), 3.09-2.05 (m, 7H);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 141.1, 139.2, 133.5, 130.8, 129.1, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 126.6, 49.5, 40.0, 38.6, 34.6, 33.2, 32.3.

HRMS: ber für  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{S}_2 + \text{NH}_4^+$ : 470.1971, gef: 470.1971

### 7.15.4 *rac*-(2*R*,4*R*)-2-Methyl-4-(phenylthio)thiochroman (2*R*,4*R*-**177**)



Ausbeute: 27%

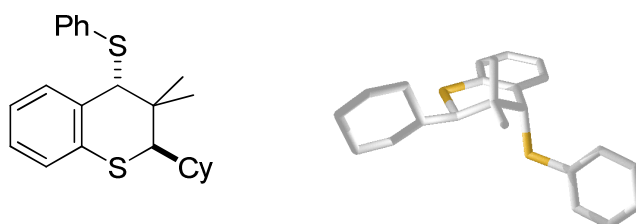
de > 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.51-6.96 (m, 9H, ph), 4.62 (t, 1H,  $J$  = 3.2 Hz, CH), 4.08-3.91 (m, 1H, CH), 2.32-2.25 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.99-1.89 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37 (d, 3H,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 134.5, 134.4, 133.0, 131.4, 131.0, 129.1, 127.8, 127.7, 126.1, 123.7, 48.9, 35.6, 30.9, 21.2.

HRMS: ber für  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{S}_2$ : 272.0693, gef: 272.0693

7.15.5 *rac*-(2*R*,4*R*)-2-Cyclohexyl-3,3-dimethyl-4-(phenylthio)-thiochroman (2*R*,4*R*-**178**)



Ausbeute: 34%

de > 99%

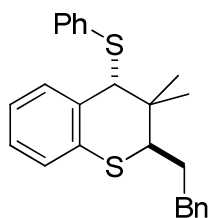
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.42-6.48 (m, 10H, ph), 3.84 (s, 1H, CH), 3.78 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz, CH), 2.07-1.25 (m, 11H, Cy), 1.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 135.4, 134.3, 134.2, 133.6, 129.9, 128.6, 127.5, 126.7, 125.8, 122.8, 65.9, 52.9, 38.4, 37.1, 34.0, 28.9, 27.4, 27.0, 26.4, 26.0, 23.9.

HRMS: ber für  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{S}_2+\text{NH}_4^+$ : 386.1971, gef: 386.1971  
ber für  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{S}_2+\text{Na}^+$ : 391.1525, gef: 391.1525

## Experimenteller Teil

### 7.15.6 *rac*-(2*R*,4*R*)-3,3-Dimethyl-2-phenethyl-4-(phenylthio)-thiochroman (2*R*,4*R*-**179**)



Ausbeute: 51%

de > 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.40-6.50 (m, 14H, ph), 3.88 (s, 1H, CH), 3.78 (dd, 1H,  $J$  = 2.5, 11.4 Hz, CH), 3.06-2.97 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.75-2.64 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30-2.19 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.94-1.80 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 141.5, 134.9, 134.4, 133.3, 132.9, 129.7, 128.7, 128.5, 128.4, 127.8, 127.0, 126.0, 125.2, 123.0, 64.7, 46.6, 36.0, 33.8, 32.9, 27.4, 21.9.

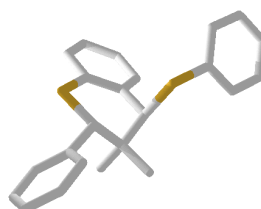
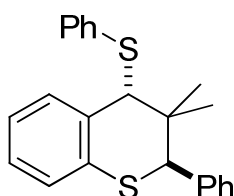
HRMS:

ber für  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{S}_2$ : 390.1476, gef: 390.1475

ber für  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{S}_2 + \text{NH}_4^+$ : 408.1814, gef: 408.1814

ber für  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{S}_2 + \text{Na}^+$ : 413.1368, gef.: 413.1368

### 7.15.7 *rac*-(2*R*,4*R*)-3,3-Dimethyl-2-phenyl-4-(phenylthio)-thiochroman (2*R*,4*R*-**180**)



Ausbeute: 77%

de > 99%

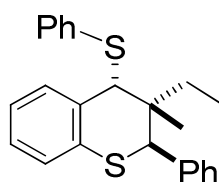
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.67-6.71 (m, 14 H, ph), 5.14 (s, 1H, CH), 4.11 (s, 1H, CH), 1.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 137.3, 134.7, 134.6, 134.5, 133.9, 132.9, 130.3, 130.2, 128.7, 127.8, 127.7, 126.9, 124.9, 123.0, 63.9, 51.0, 36.5, 27.1, 22.2.

HRMS:

ber für  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{S}_2$ : 362.1163, gef: 362.1163

7.15.8 *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*)-3-Ethyl-3-methyl-2-phenyl-4-(phenylthio)-thiochroman (2*R*,3*R*,4*R*-**181**)



Ausbeute: 51%

de > 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.61-6.42 (14H, m, ph), 5.05 (1H, s, CH), 4.11 (1H, s, CH), 2.03 (1H, dt,  $J$  = 7.2, 14.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.20 (1H, dt,  $J$  = 6.7, 14.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.04 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (3H, t,  $J$  = 7.9 Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 137.4, 135.9, 134.8, 134.0, 133.3, 132.8, 130.5, 130.3, 128.6, 128.2, 127.8, 127.0, 124.8, 122.6, 58.6, 52.0, 38.4, 30.5, 18.6, 7.6.

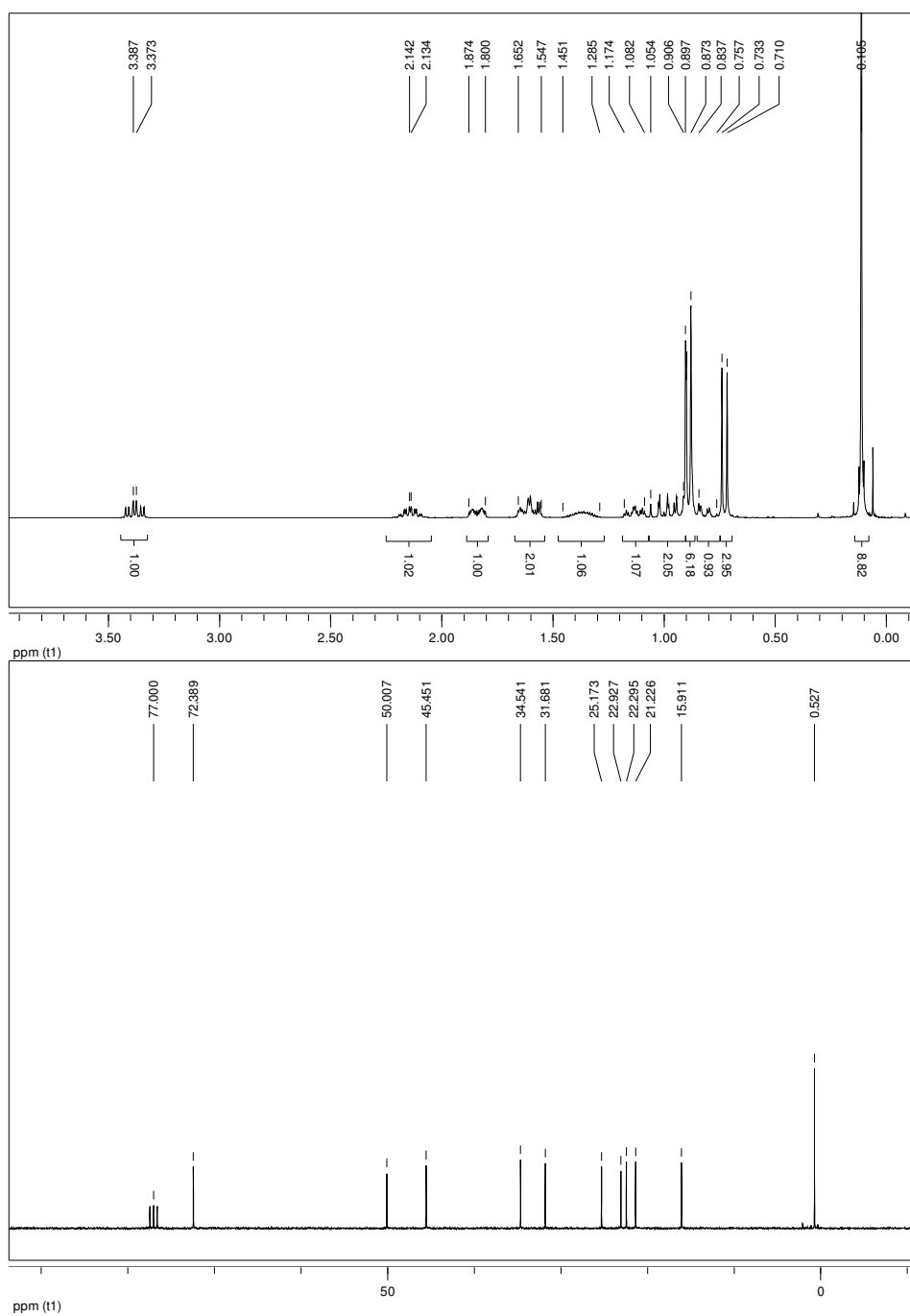
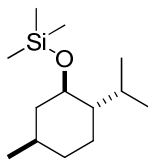
HRMS:

ber für  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{S}_2$ : 376.1319, gef: 376.1319



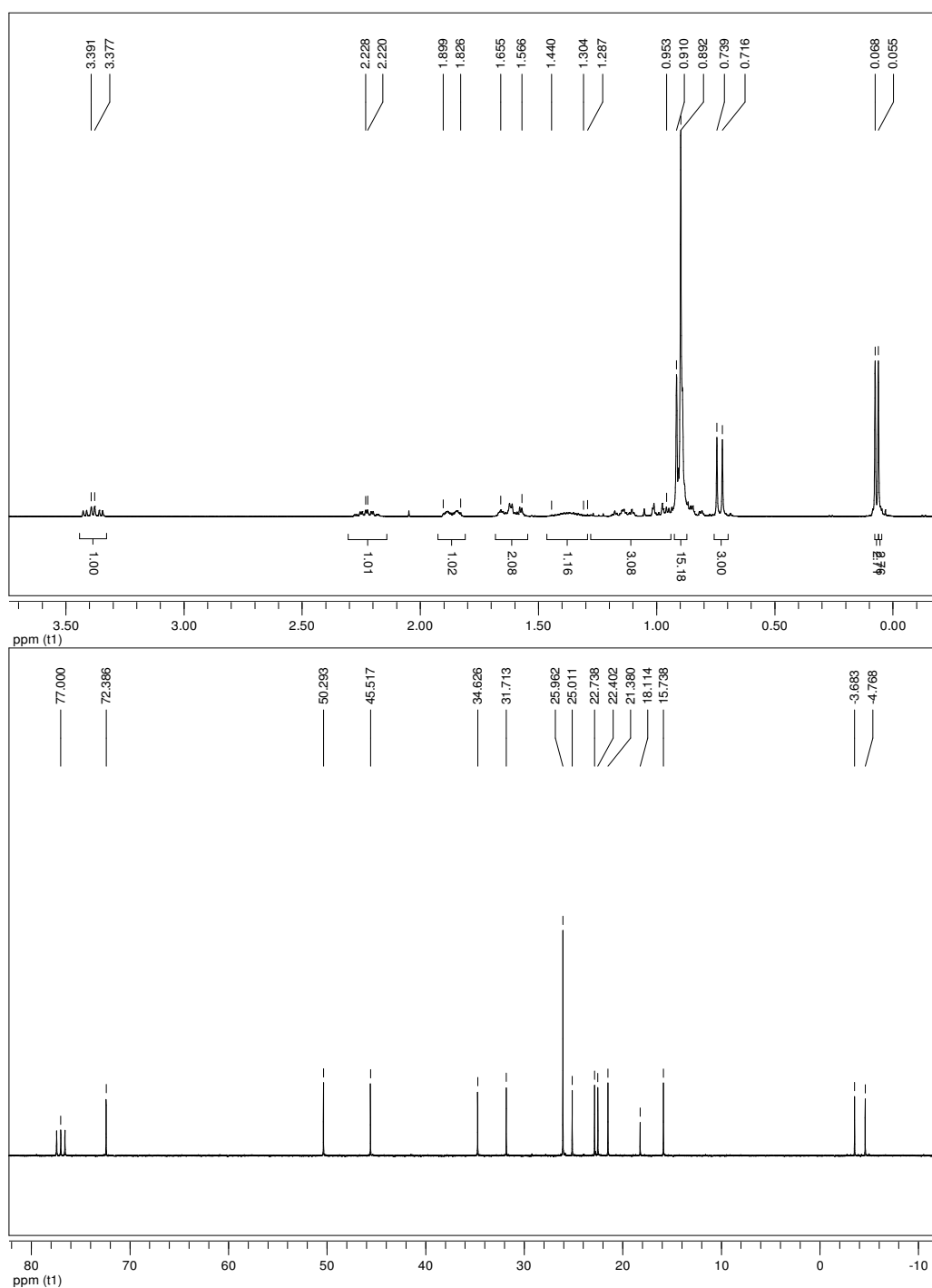
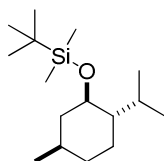
## 8 Spektrenanhang

((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)trimethylsilan (**65**)



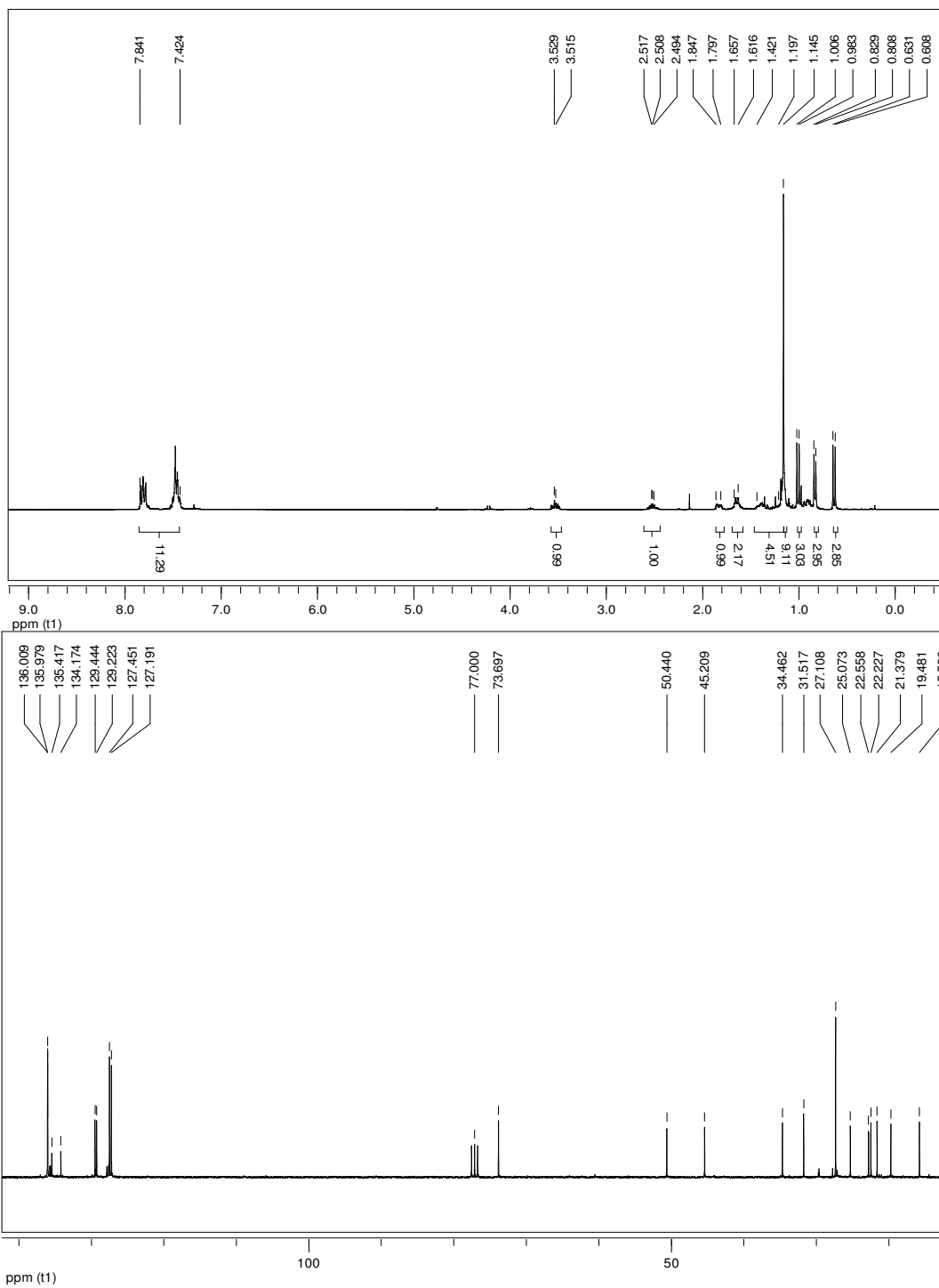
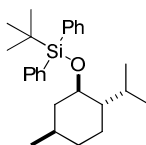
# Spektrenanhang

*tert*-Butyl((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-dimethylsilan (**103**)



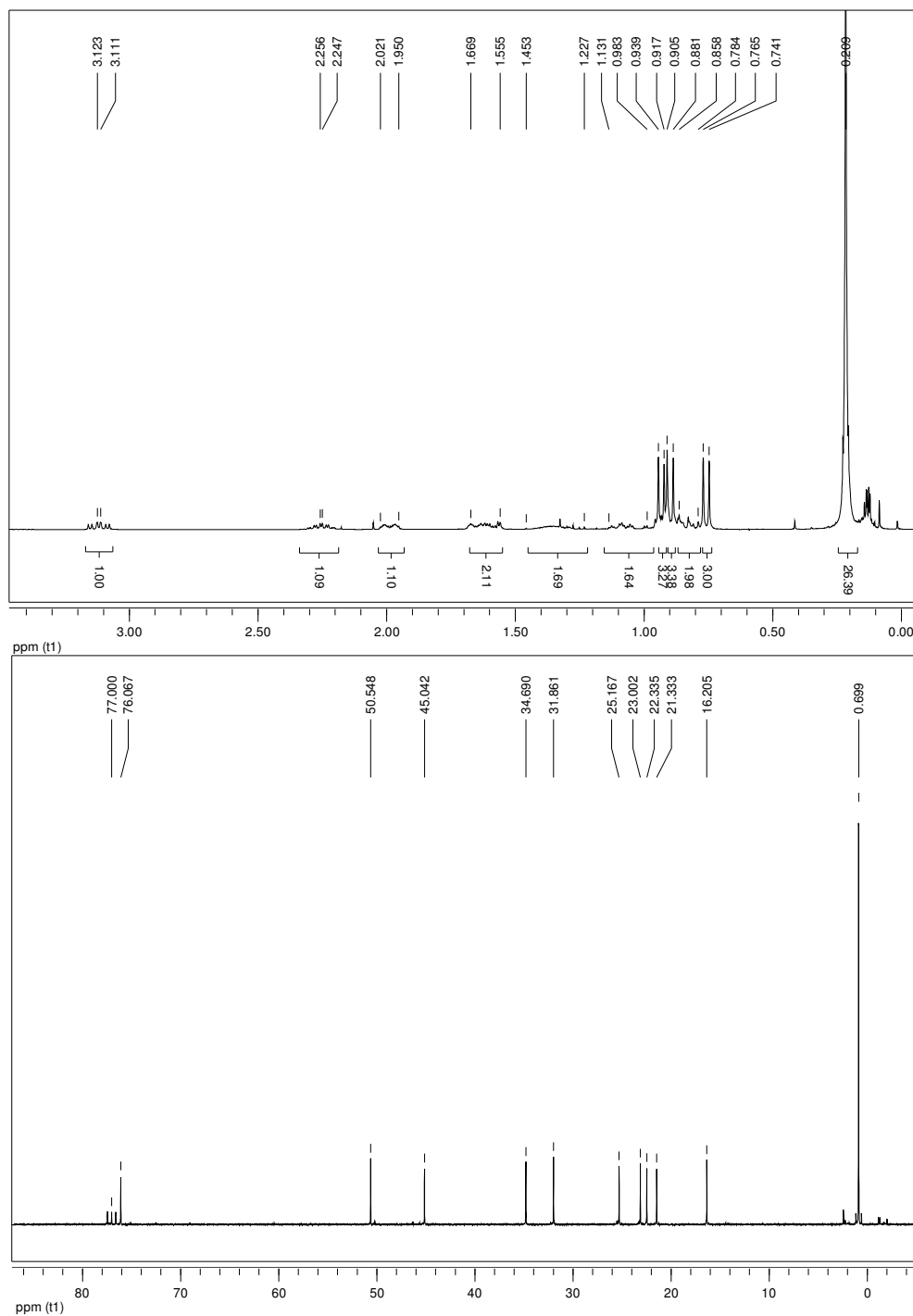
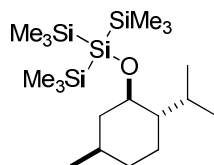


tert-Butyl((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-diphenylsilan (**104**)

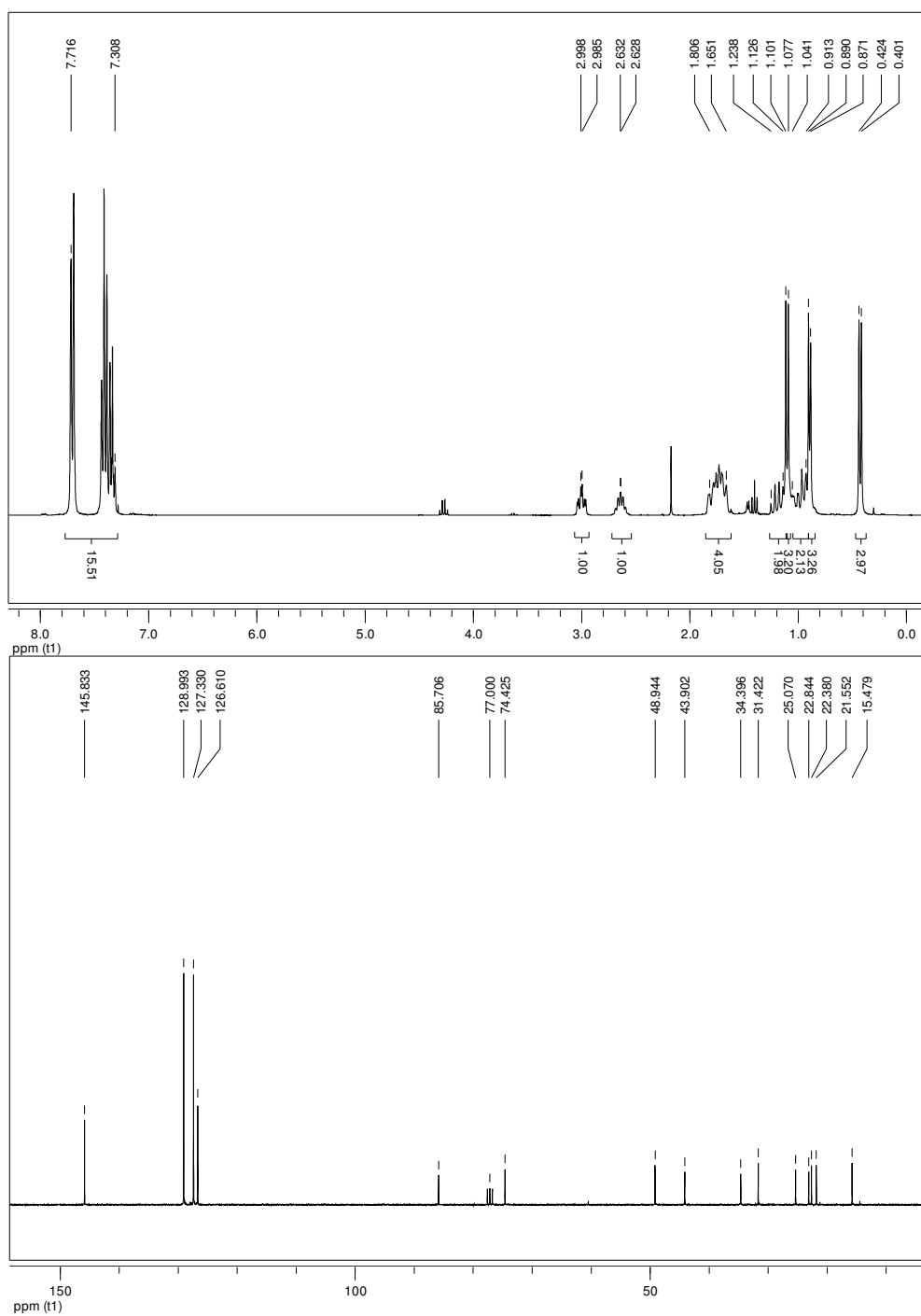
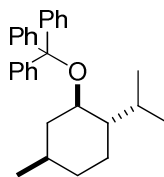


# Spektrenanhang

## 2-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-1,1,1,3,3,3-hexamethyl-2-(trimethylsilyl)trisilan (**105**)

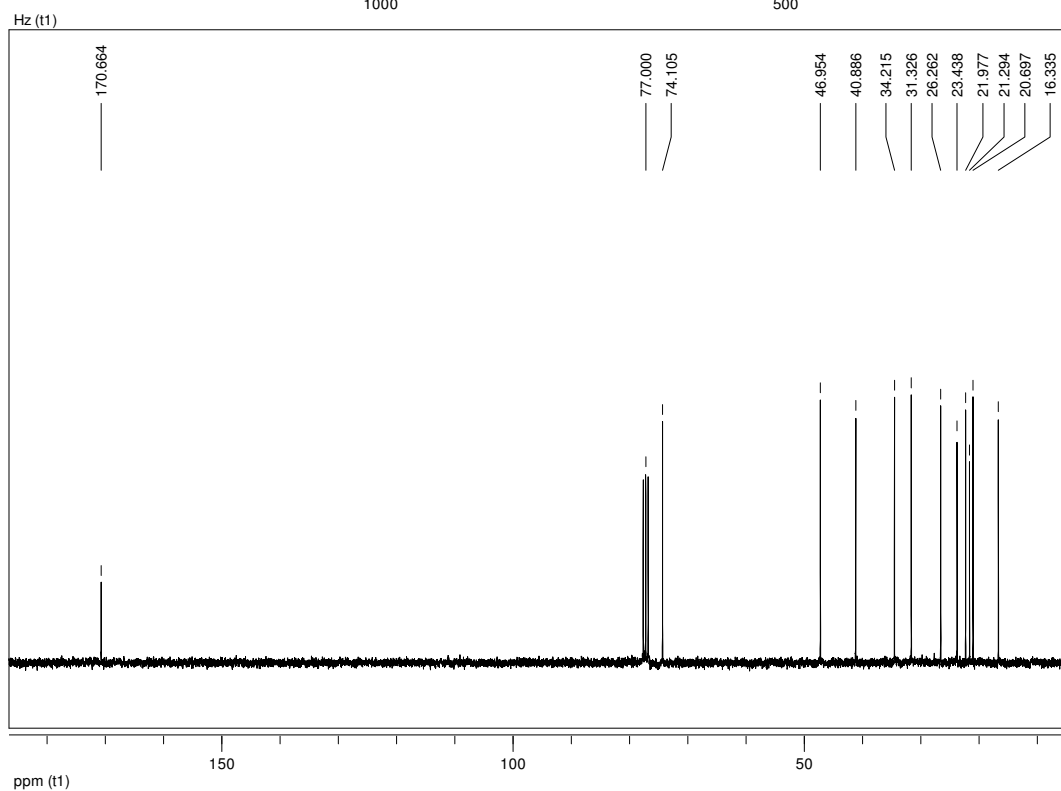
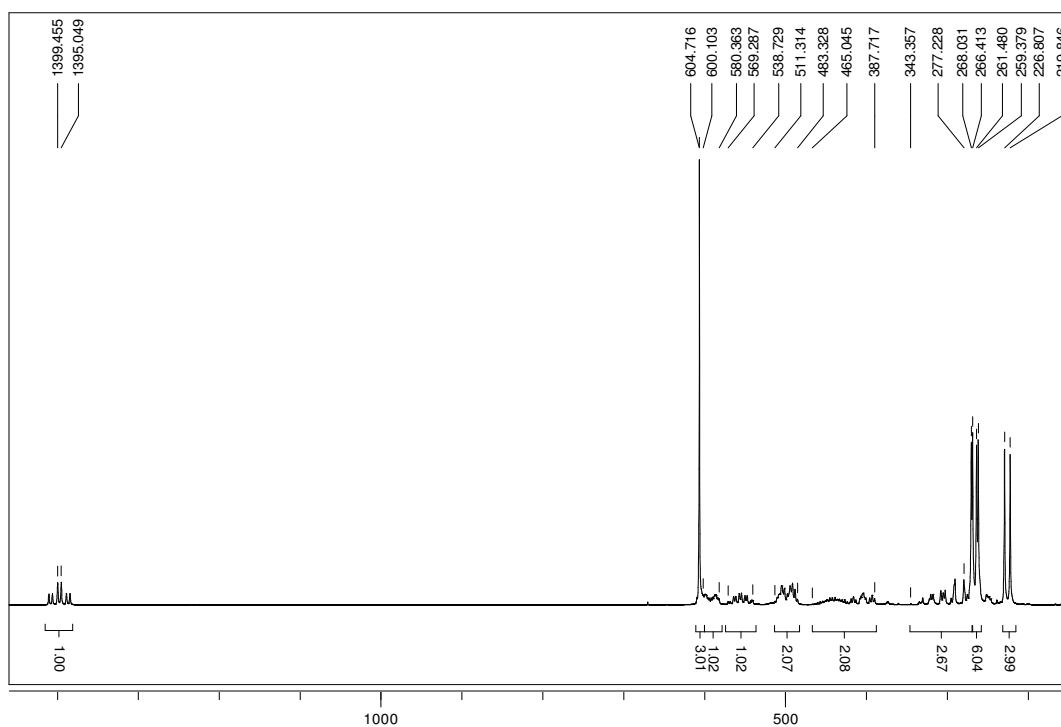
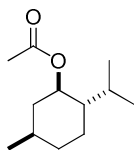


**((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)methanetriyl-tribenzol (**106**)**

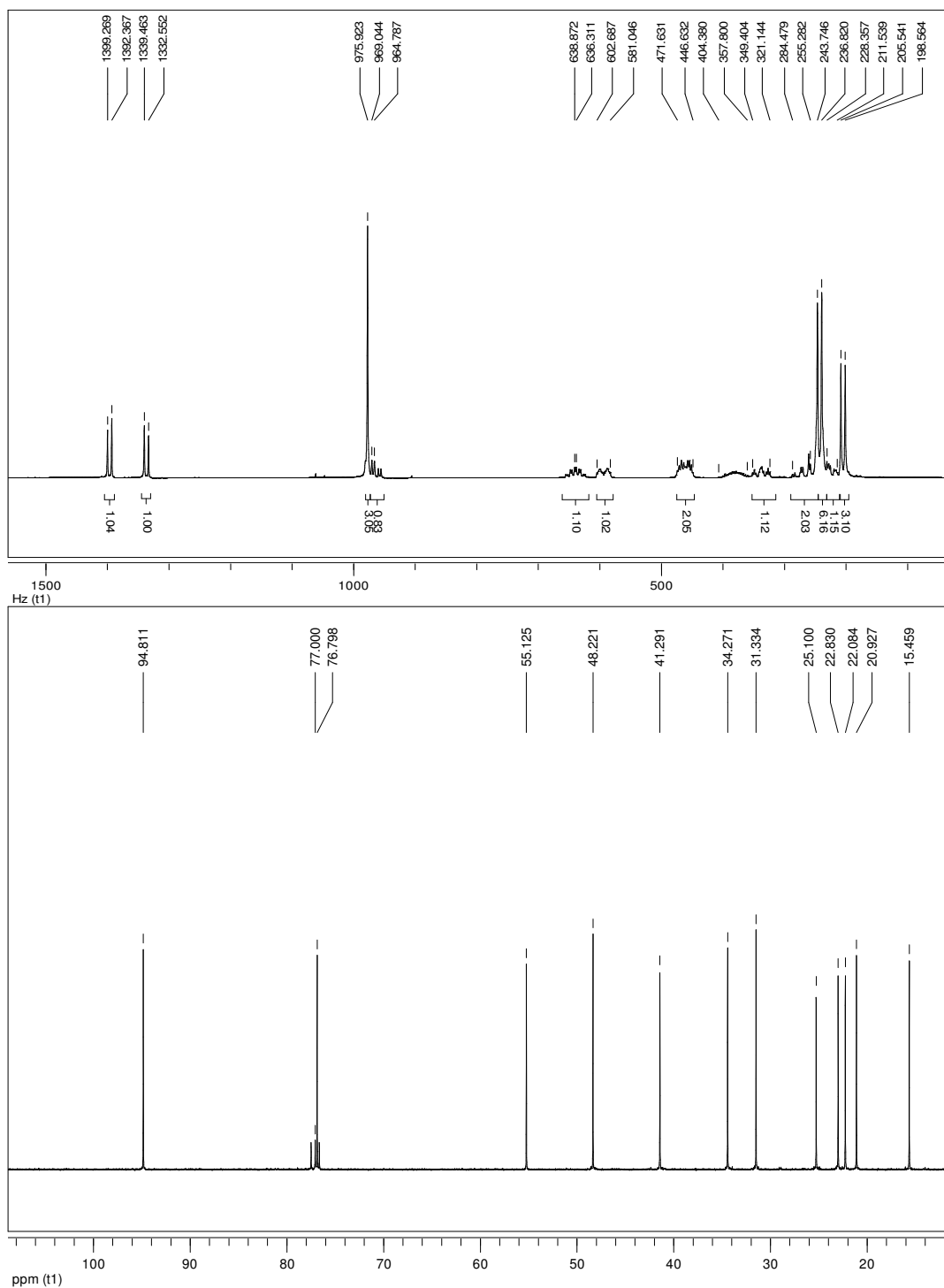
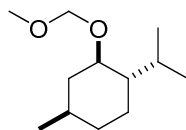


# Spektrenanhang

## (1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexylacetat (**107**)

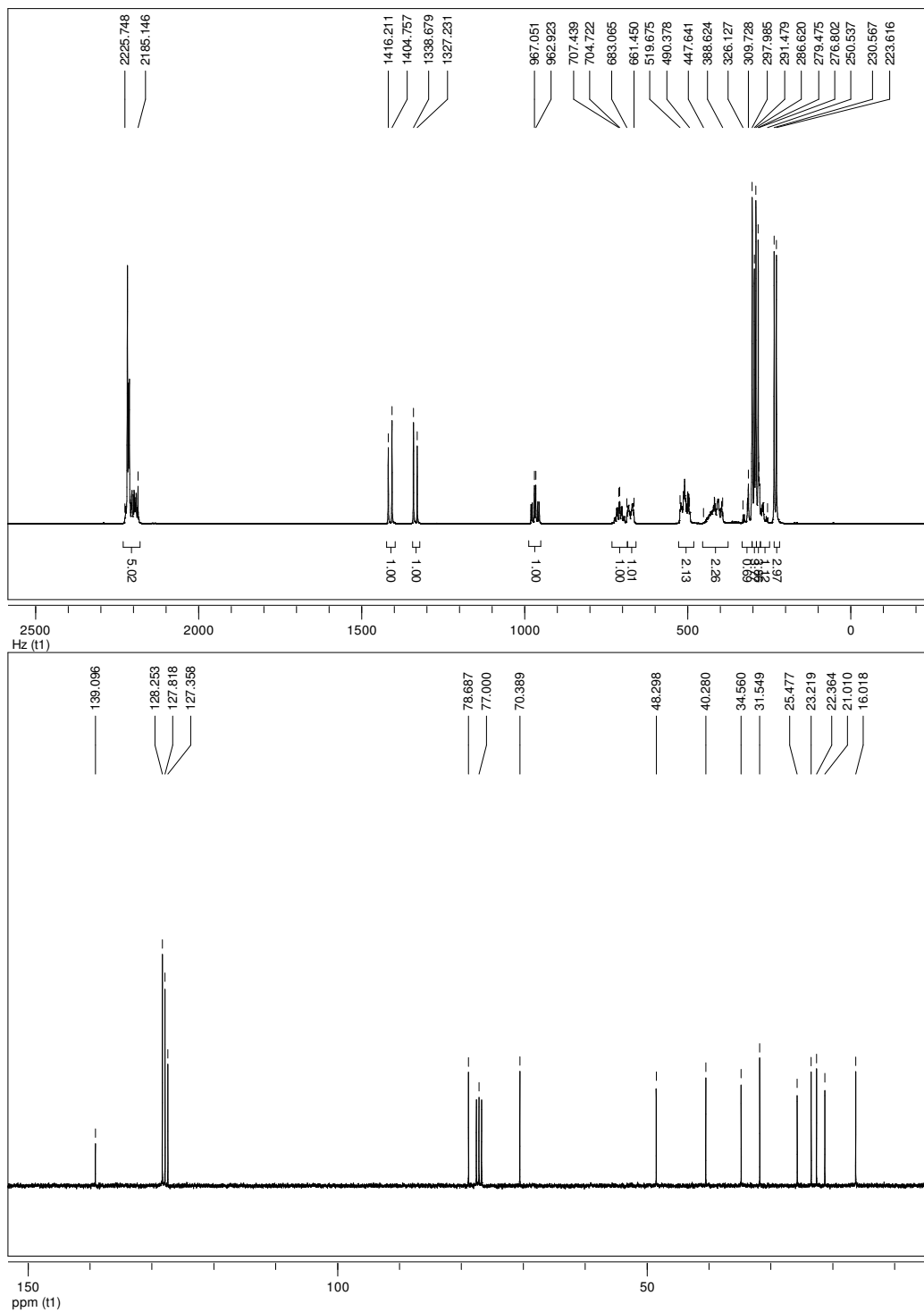
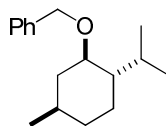


(1*S*,2*R*,4*R*)-1-Isopropyl-2-(methoxymethoxy)-4-methylcyclohexan (**108**)

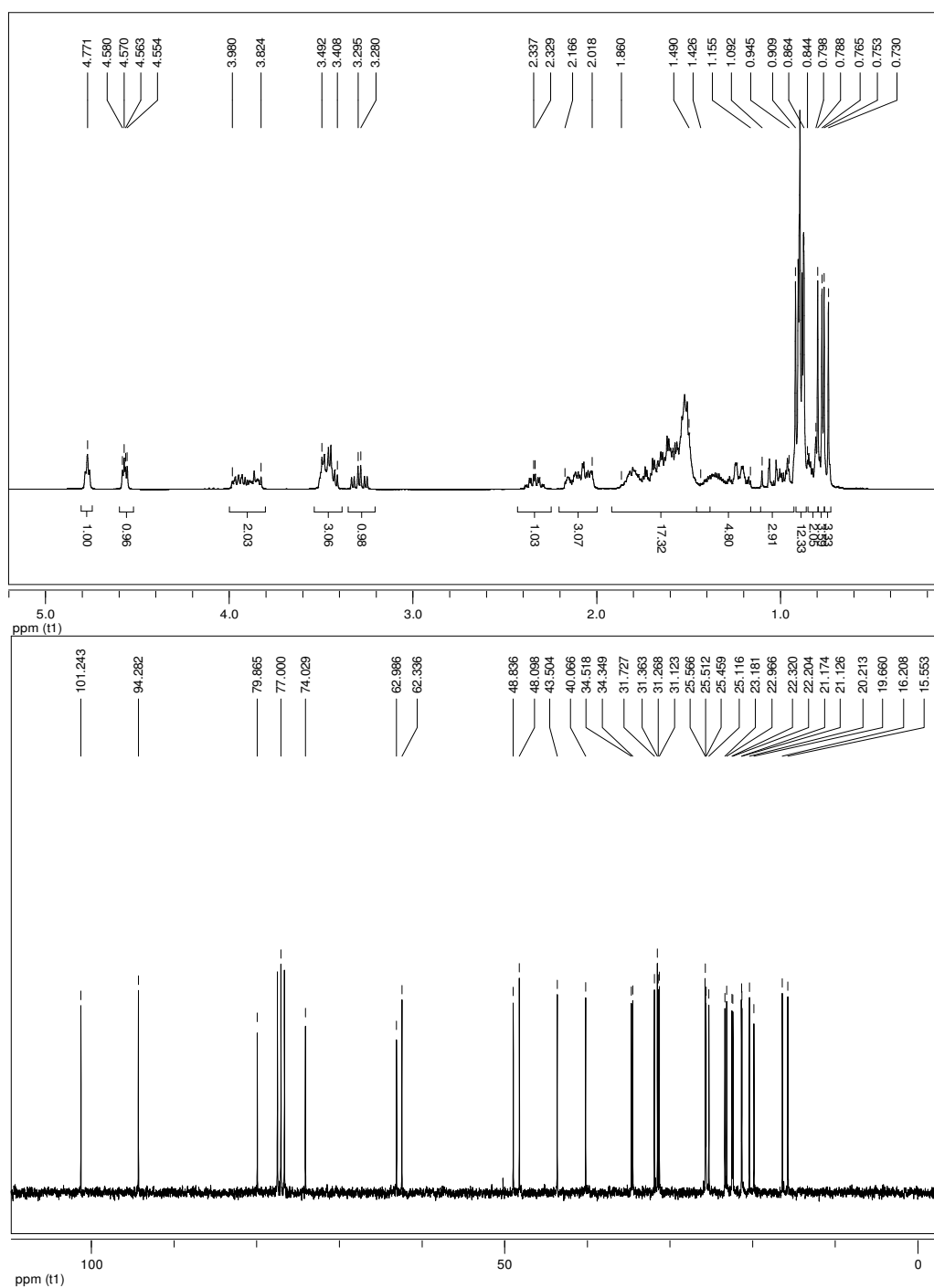
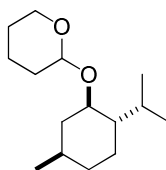


# Spektrenanhang

((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)methyl)-benzol (**109**)

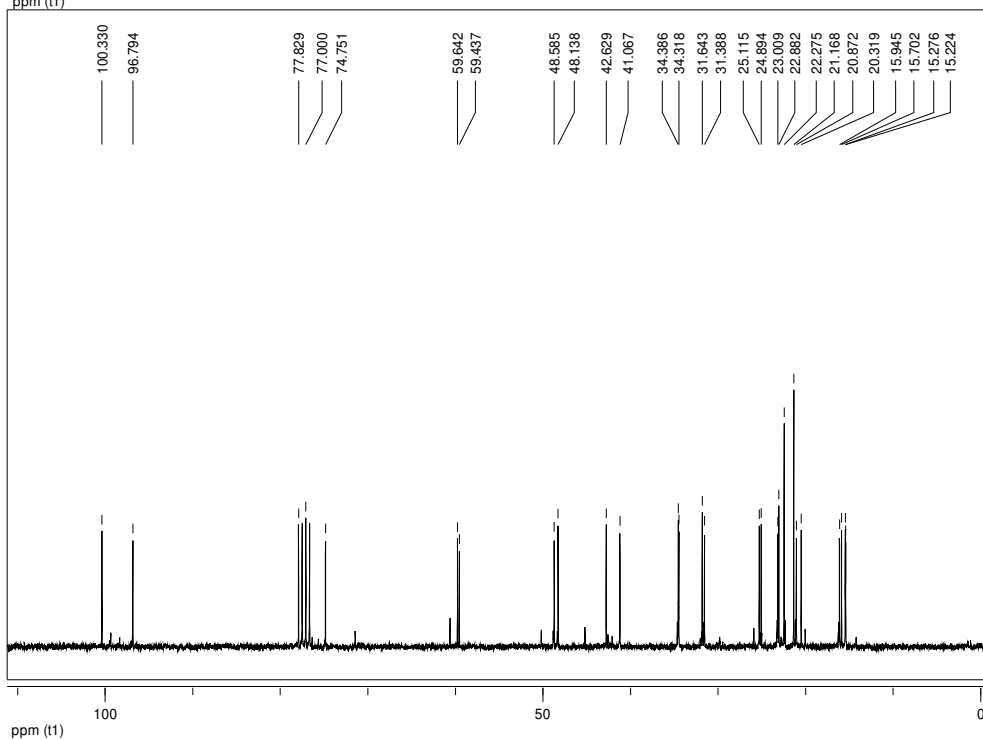
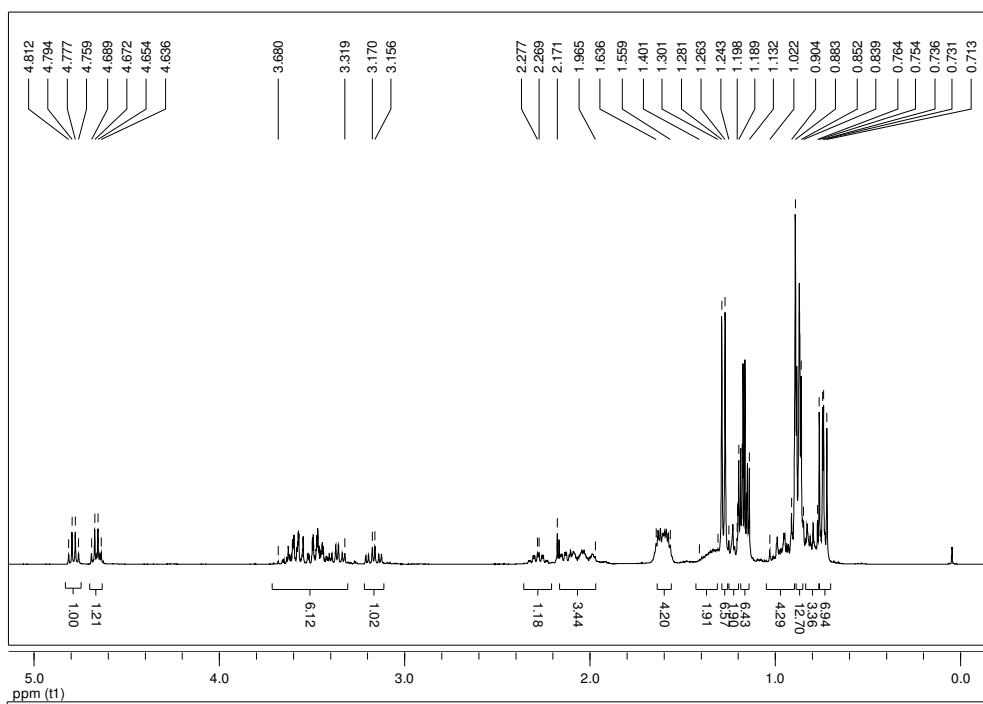
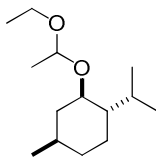


2-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)tetrahydro-2H-pyran (**110**)



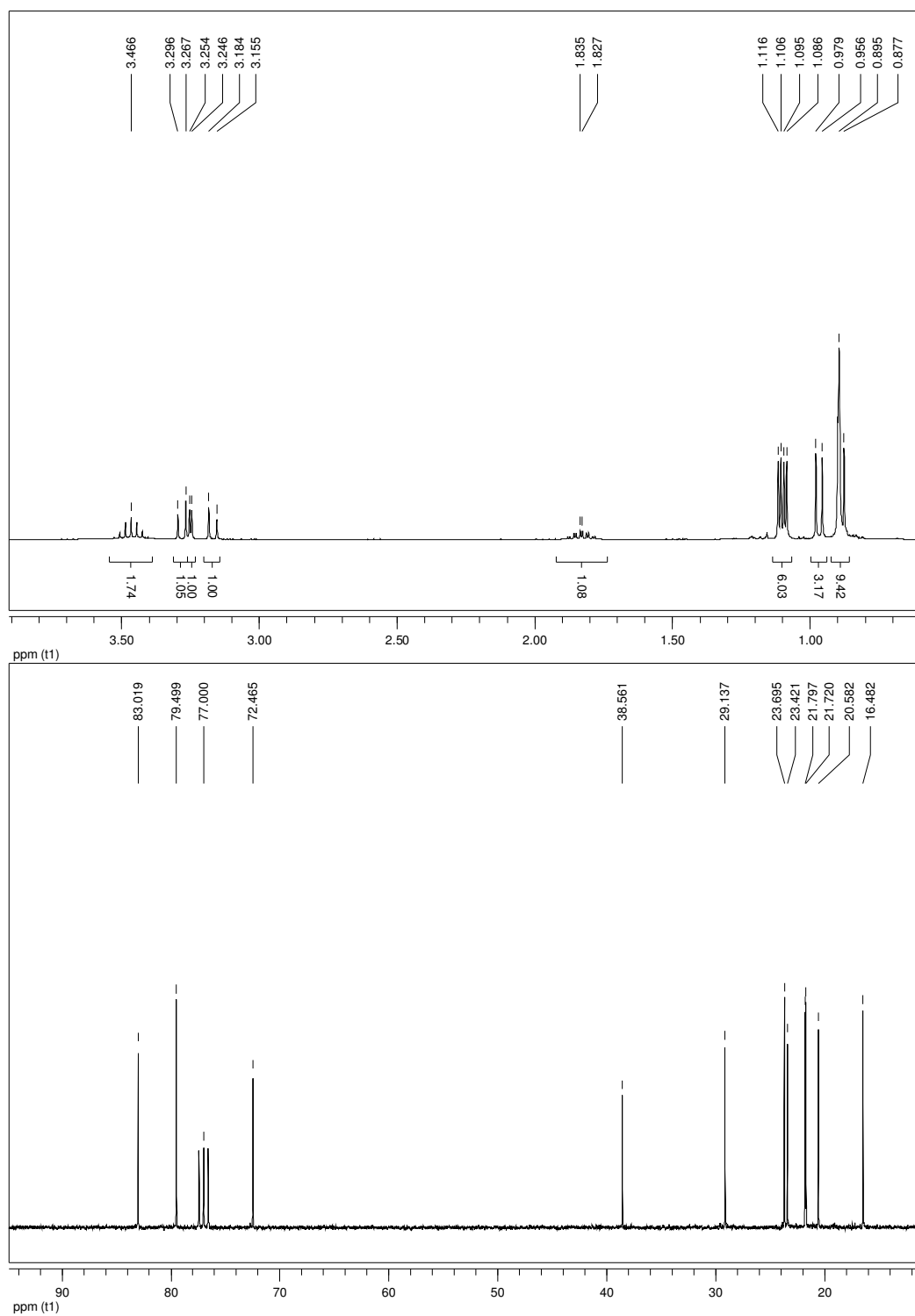
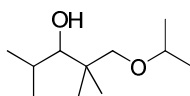
# Spektrenanhang

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-Isopropyl-4-methylcyclohexan (**111**)



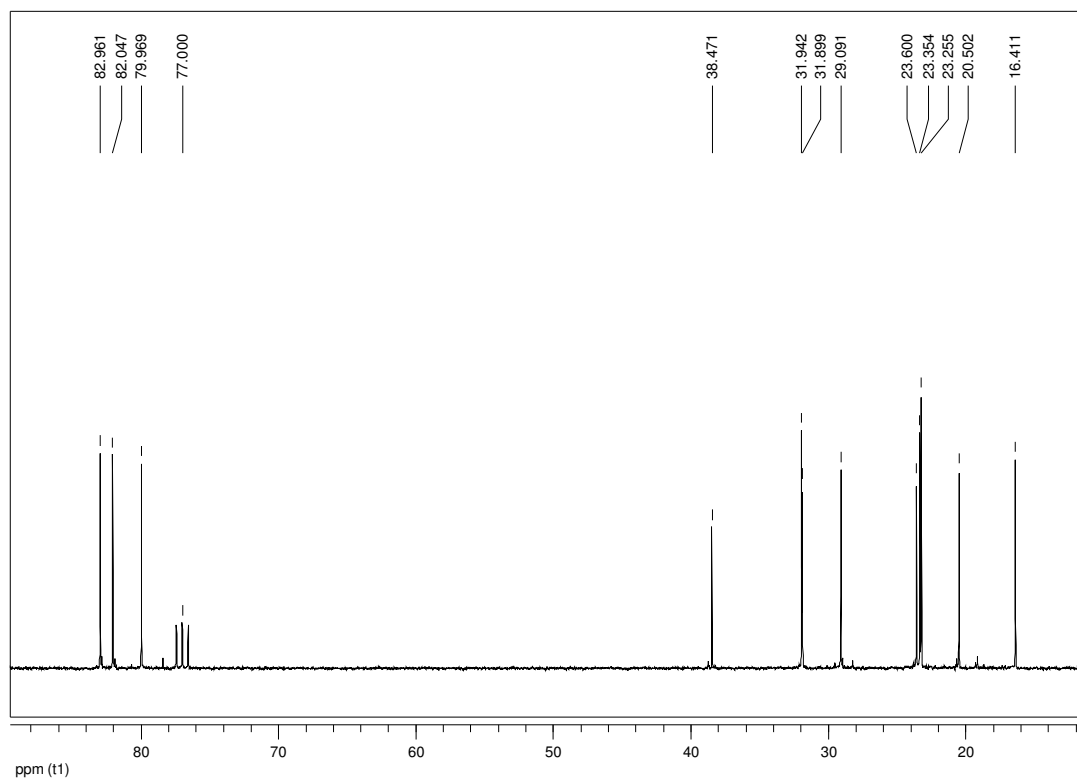
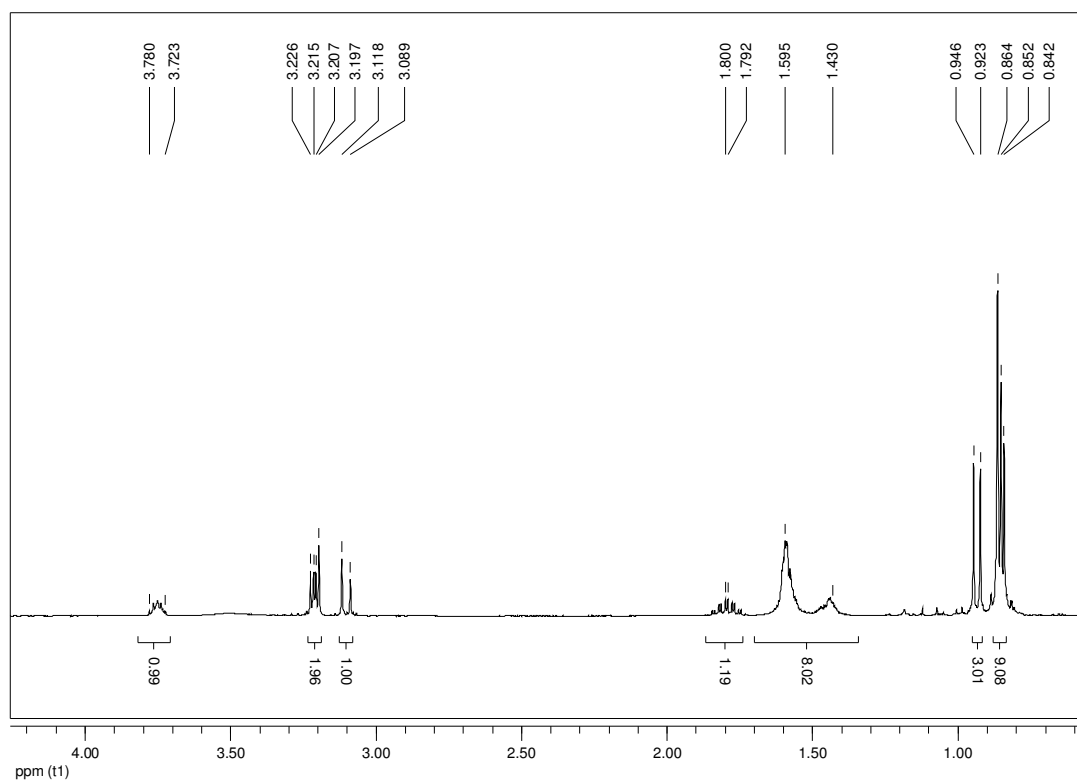
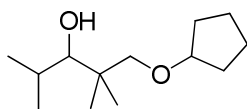


*rac*-1-Isopropoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol (**54a**)

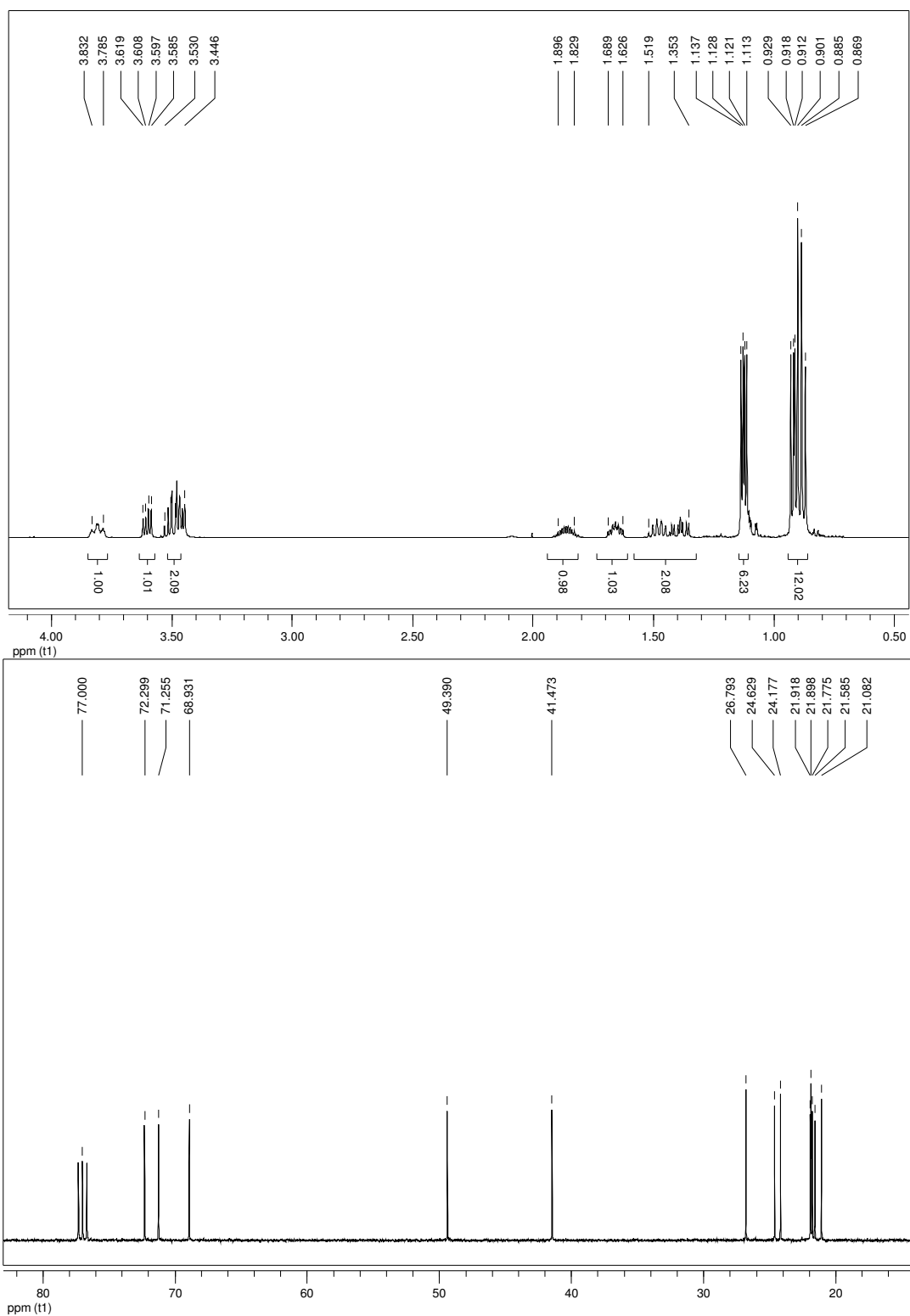
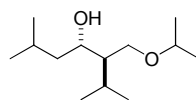


# Spektrenanhang

## *rac*-1-Cyclopentoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol (**54b**)

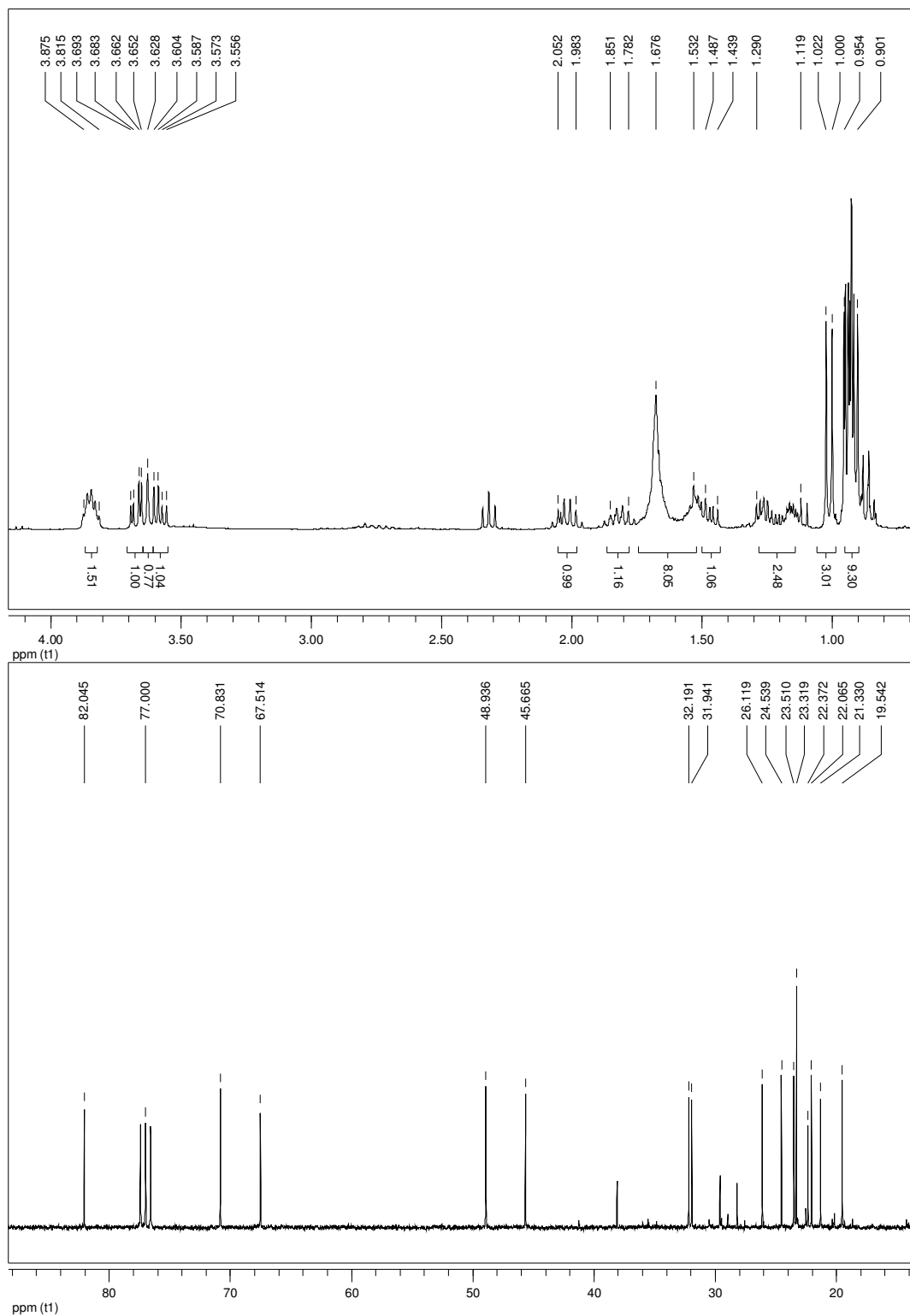
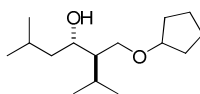


*rac*-(3*S*,4*R*)-3-Isopropoxymethyl-2,6-dimethyl-heptan-4-ol (**58a**)

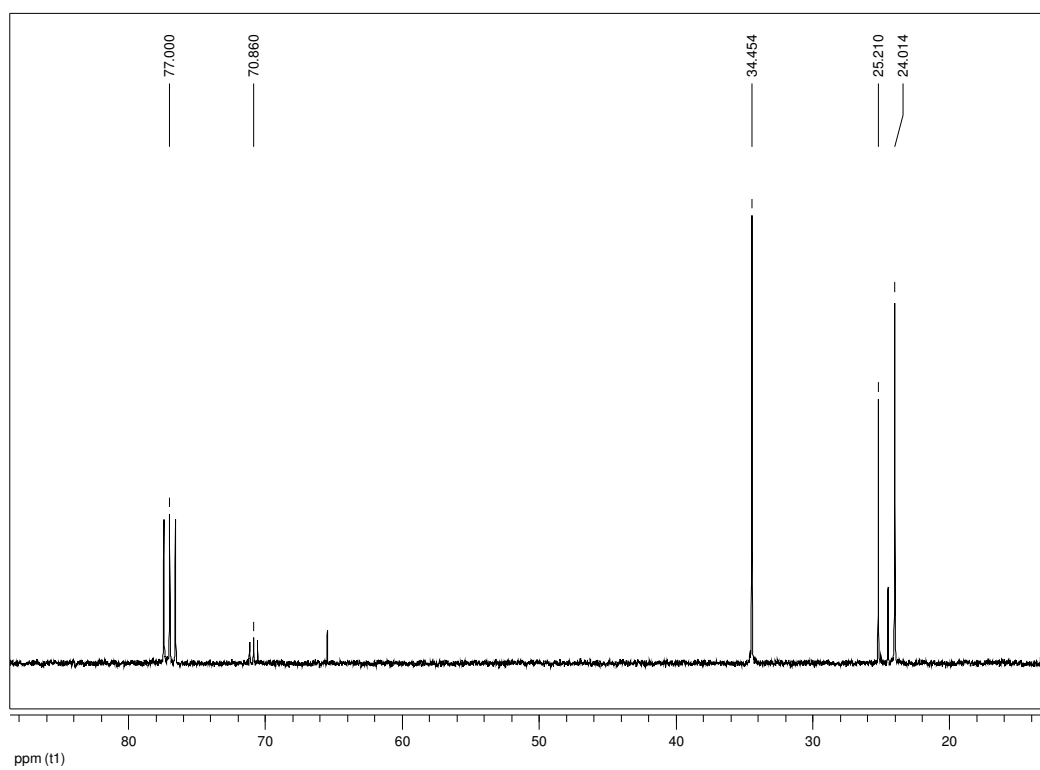
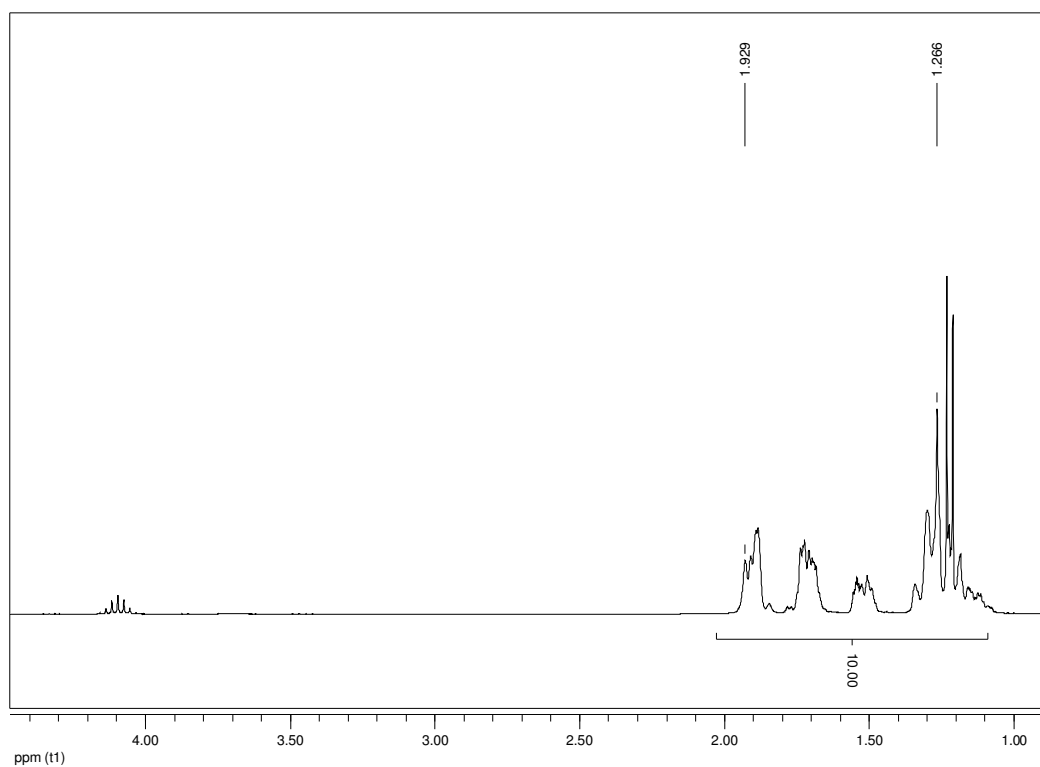
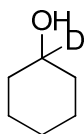


# Spektrenanhang

(3*S*,4*R*)-3-(Cyclopentyloxymethyl)-2,6-dimethylheptan-4-ol (**58b**)

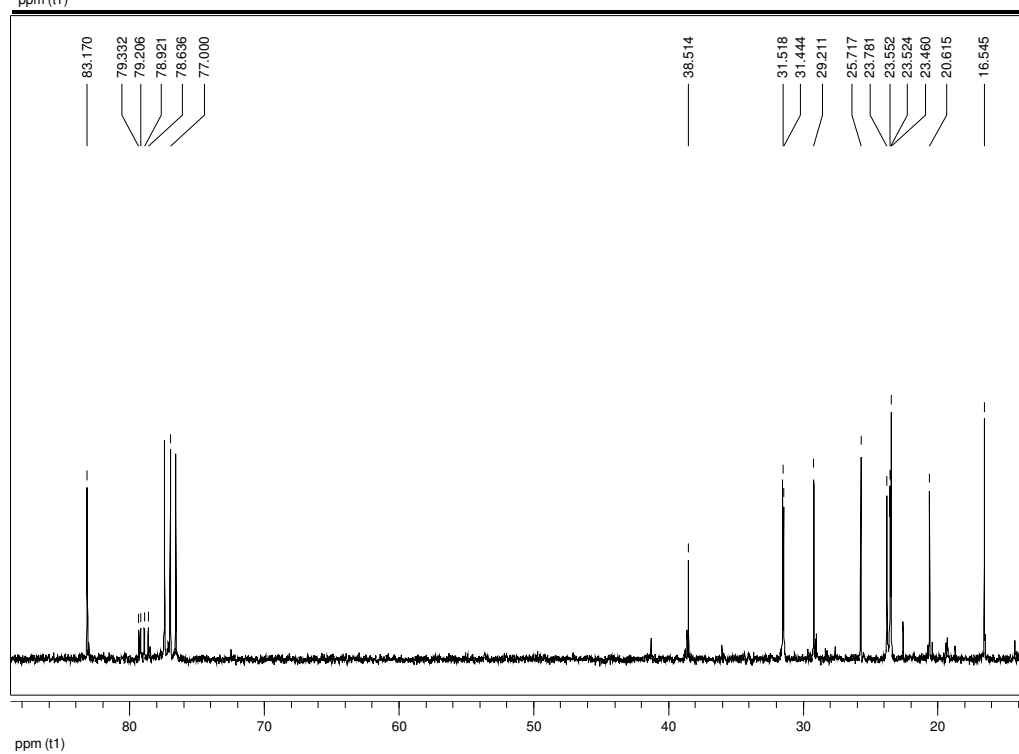
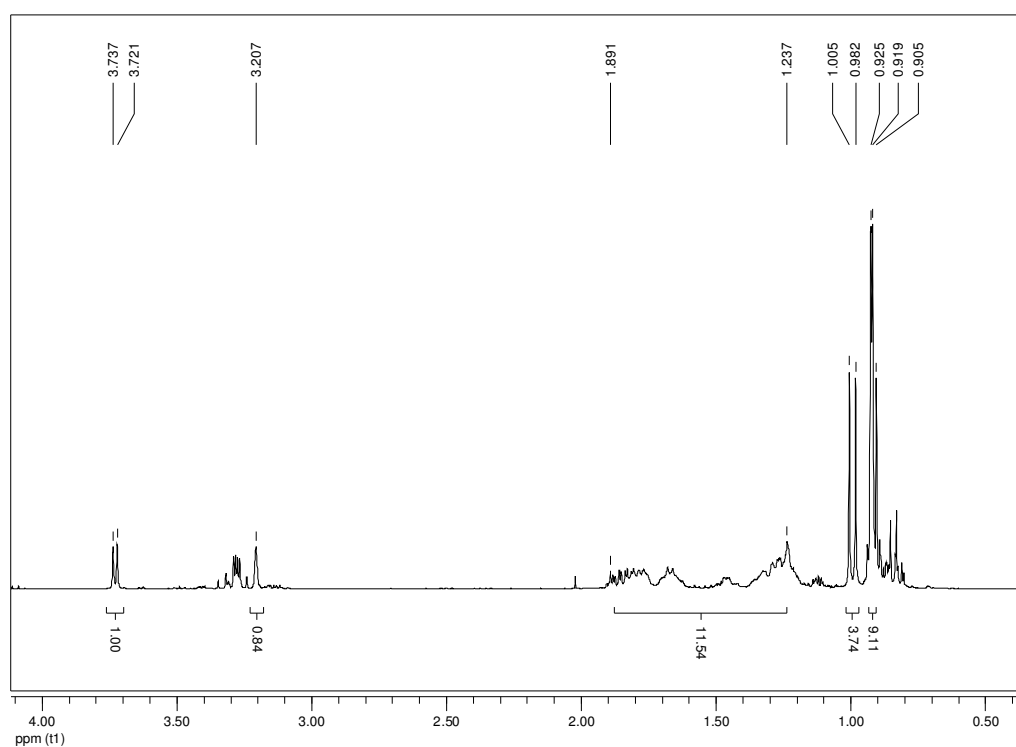
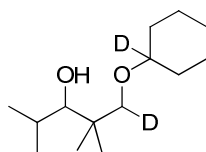


1D-Cyclohexanol (**74**)

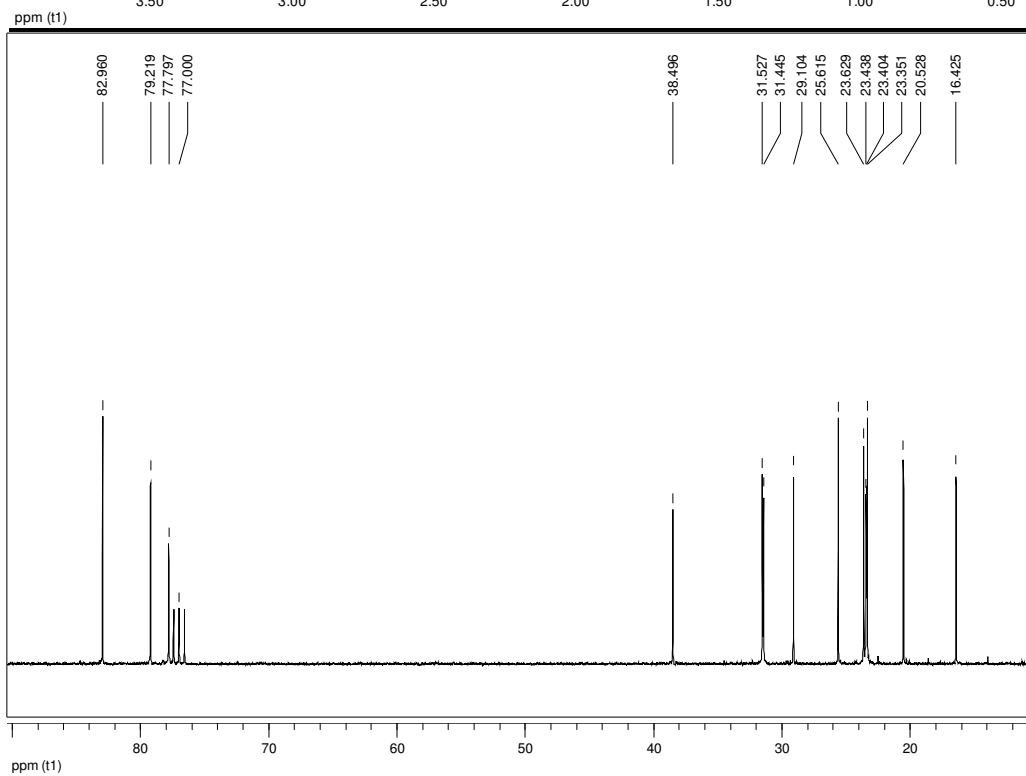
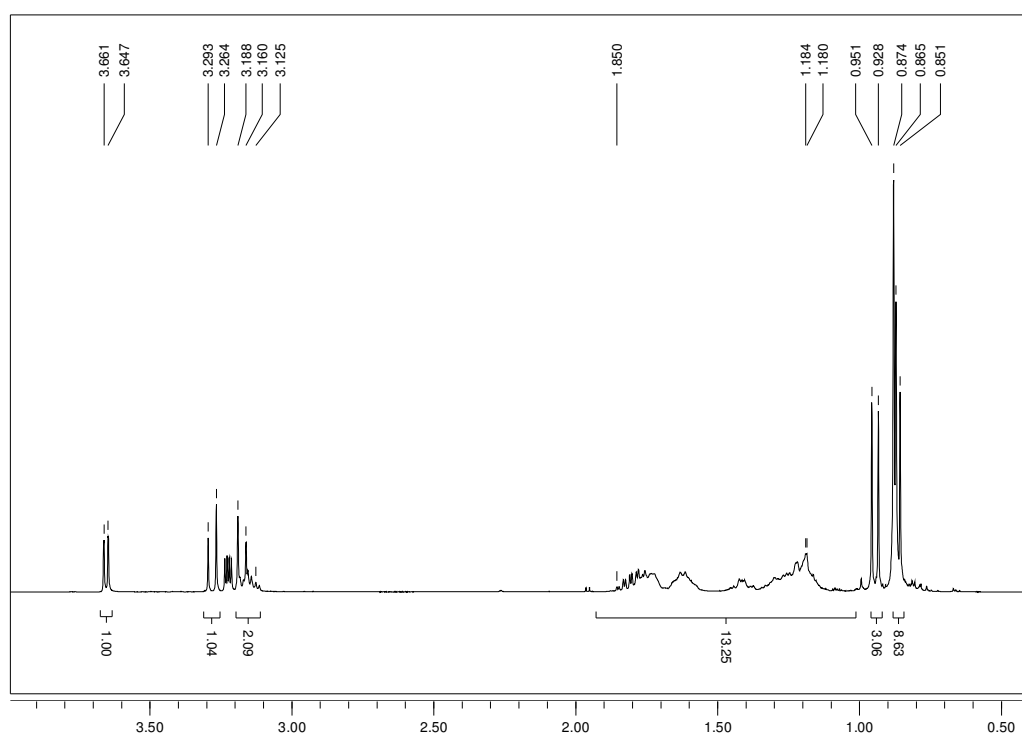
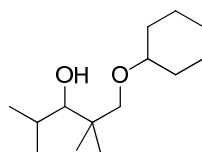


# Spektrenanhang

## deuteriertes-1-(Cyclohexyloxy)-2,2,4-trimethylpentan-3-ol (**75**)

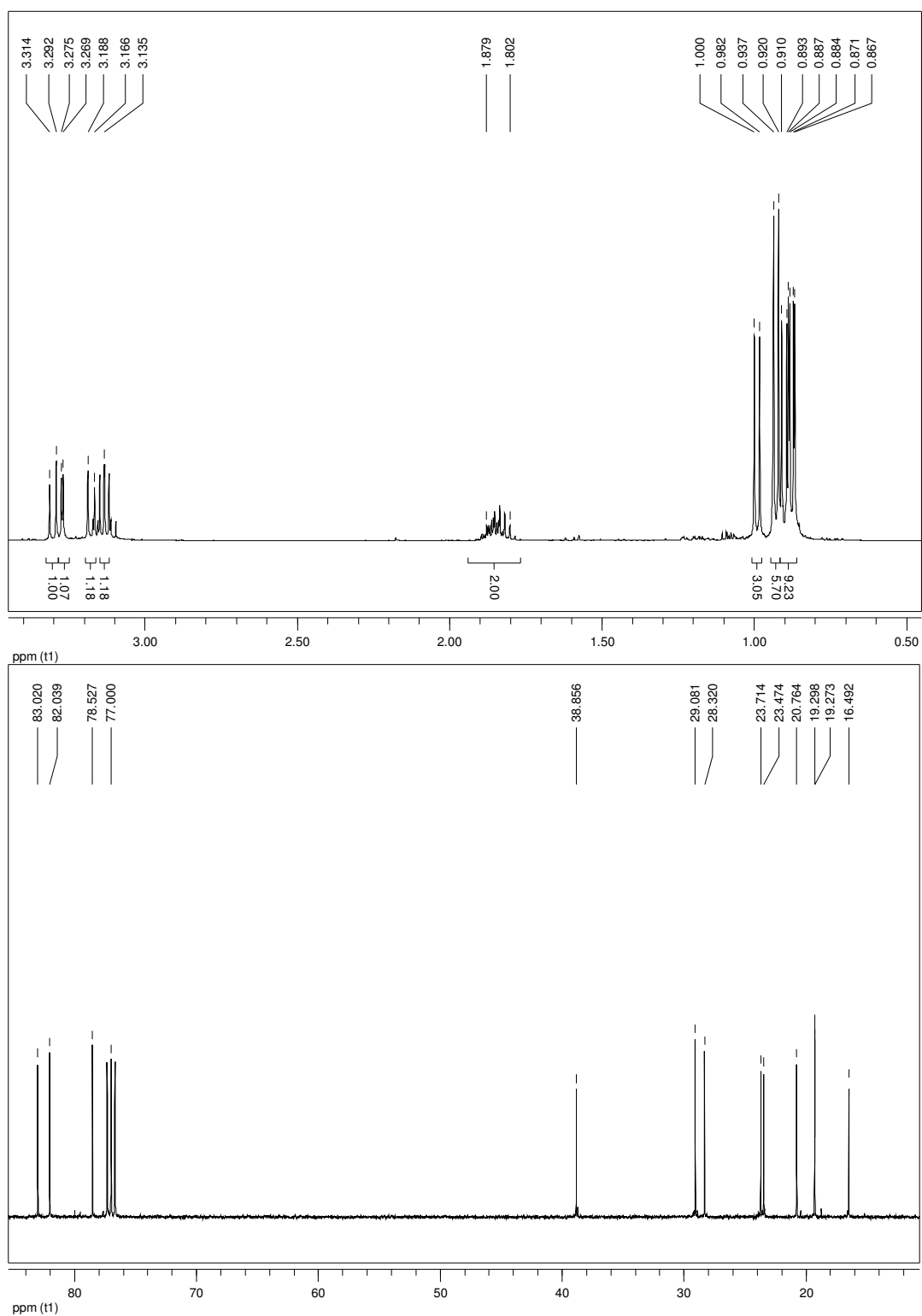
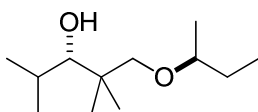


1-(Cyclohexyloxy)-2,2,4-trimethylpentan-3-ol (**78**)



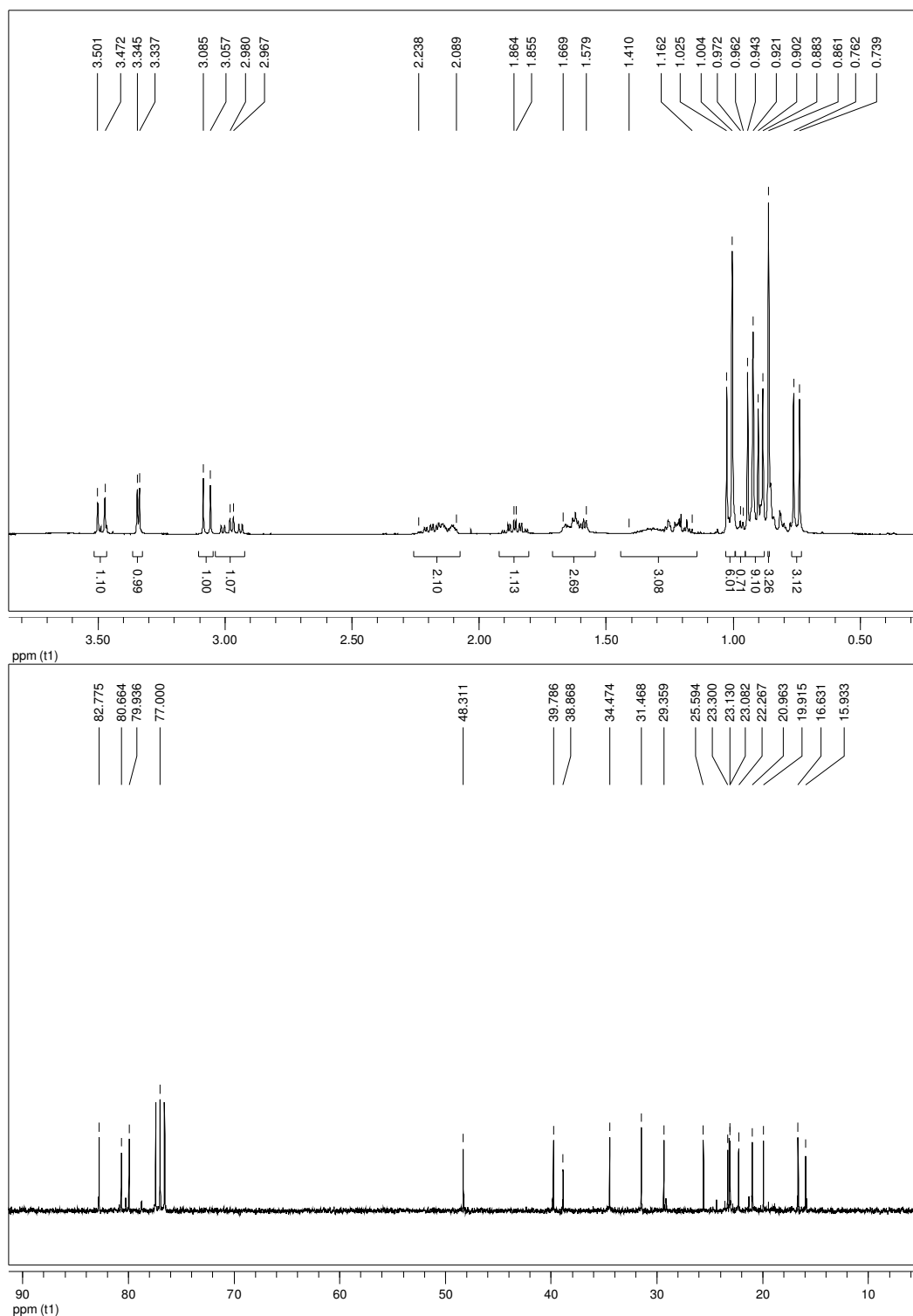
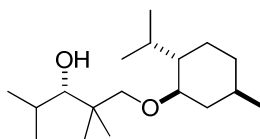
# Spektrenanhang

(3*S*)-1[(2*S*)sec-Butoxy]-2,2,4-trimethylpentan-3-ol (*S*-79)



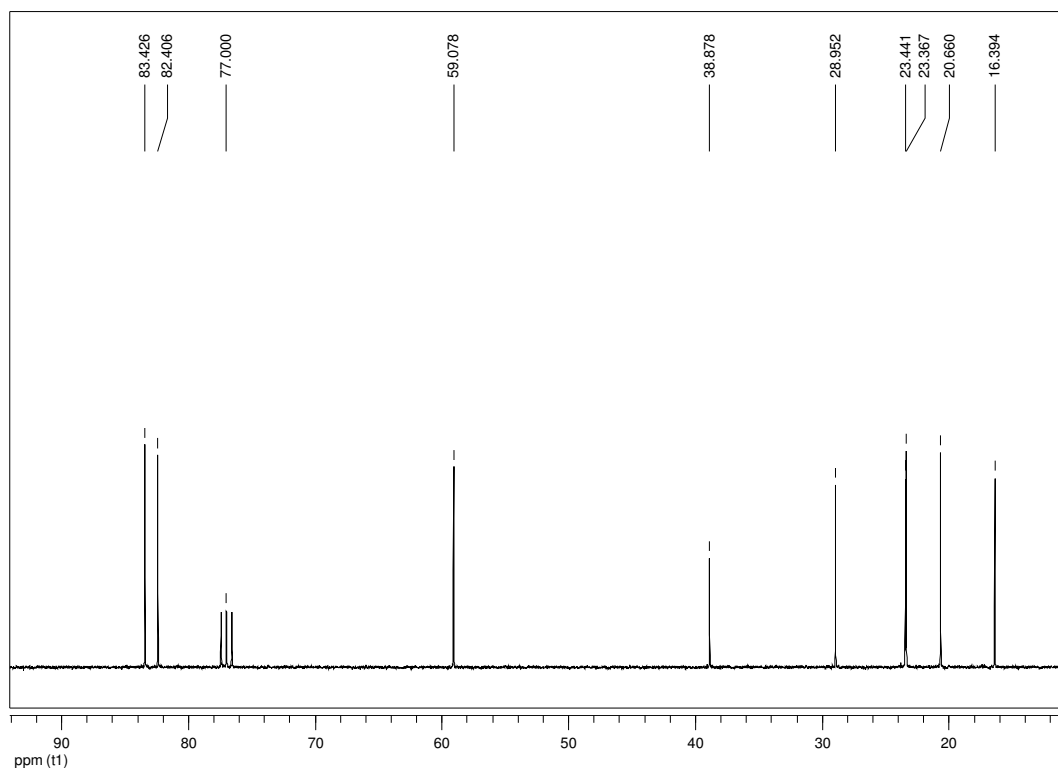
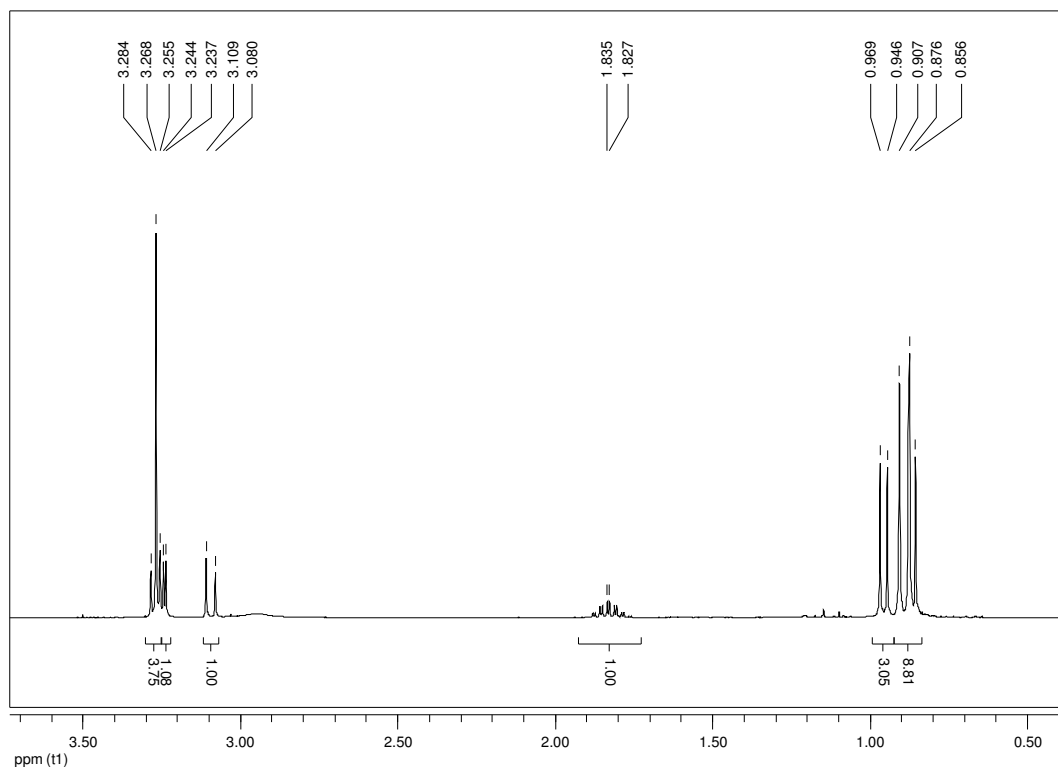
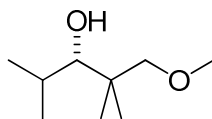


(3S)-1-[(*-*)-Menthyloxy]-2,2,4-trimethylpentan-3-ol (**S-81**)

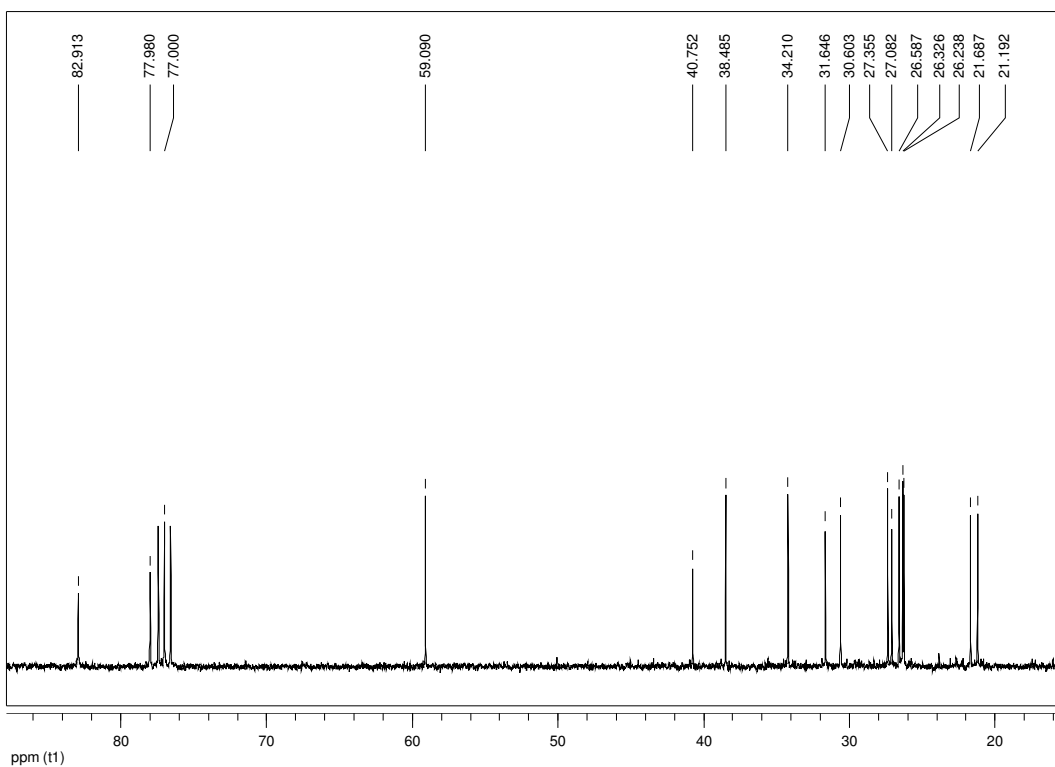
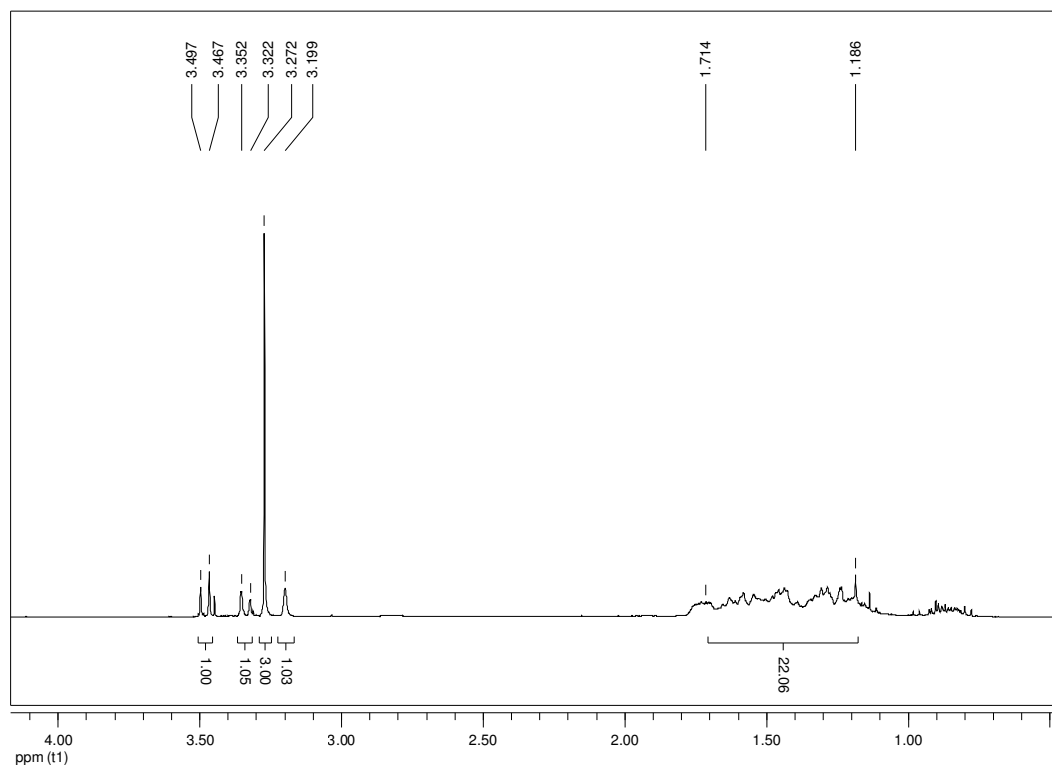
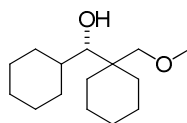


# Spektrenanhang

(*S*)-1-Methoxy-2,2,4-trimethyl-pentan-3-ol (**S-67**)

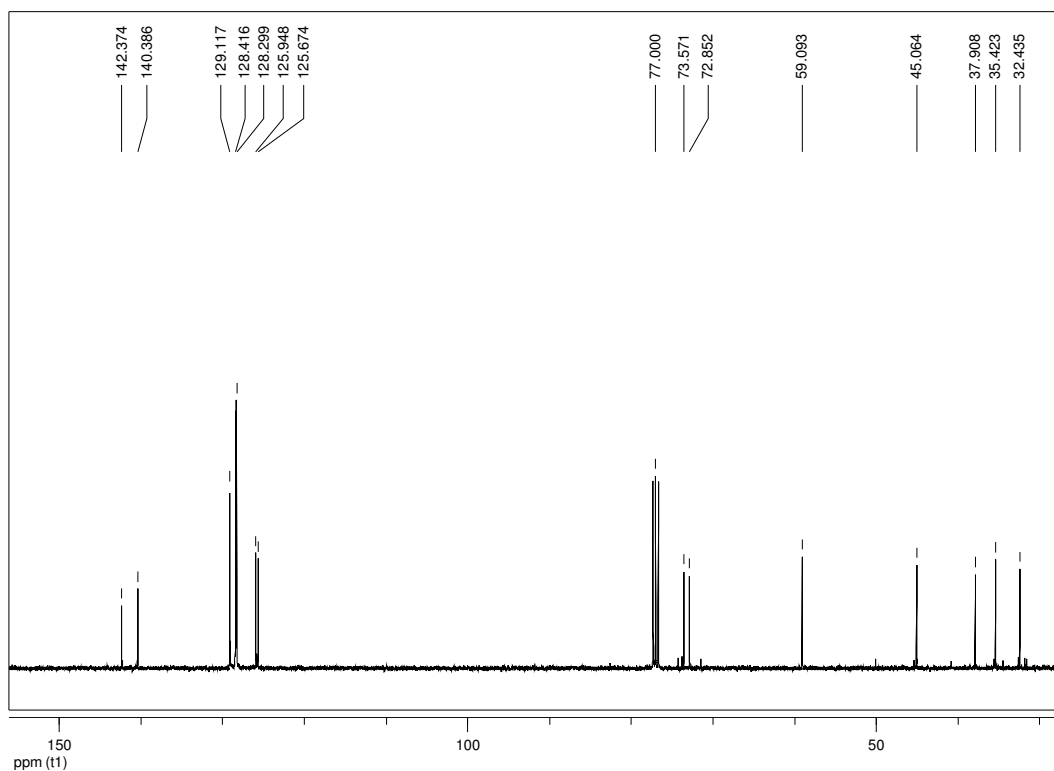
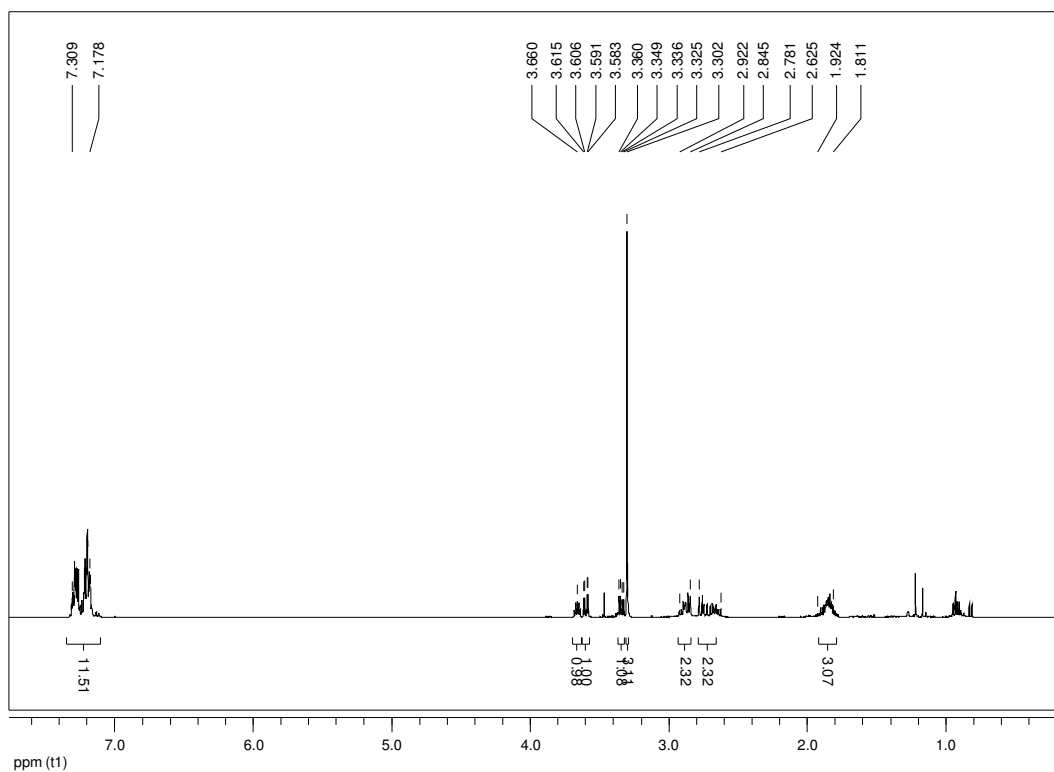
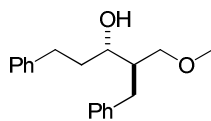


(S)-Cyclohexyl-(1-methoxymethyl-cyclohexyl)-methanol (S-68)

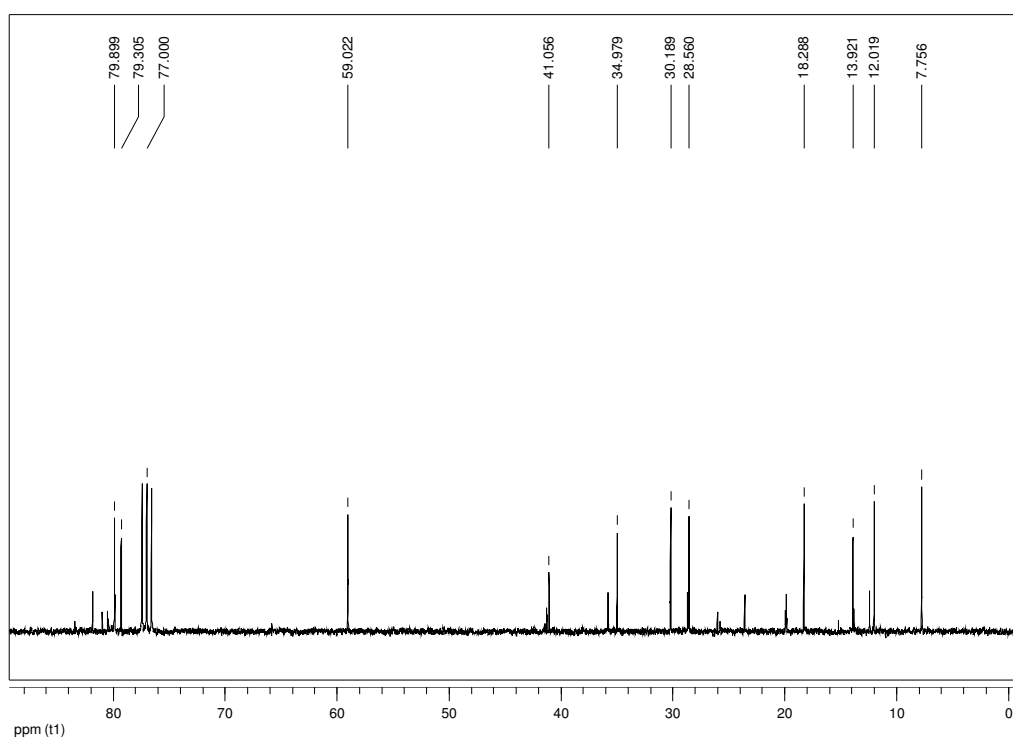
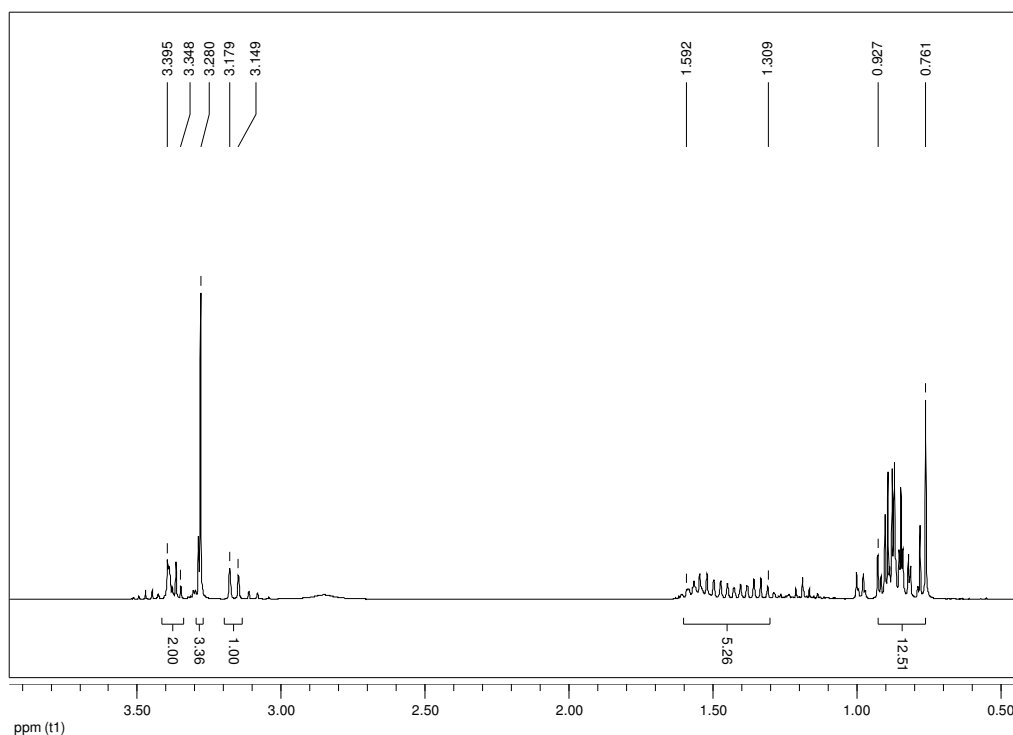
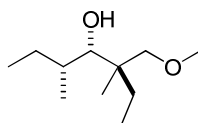


# Spektrenanhang

(2*R*,3*S*)-2-Benzyl-1-methoxy-5-phenyl-pentan-3-ol (2*R*,3*S*-**69**)

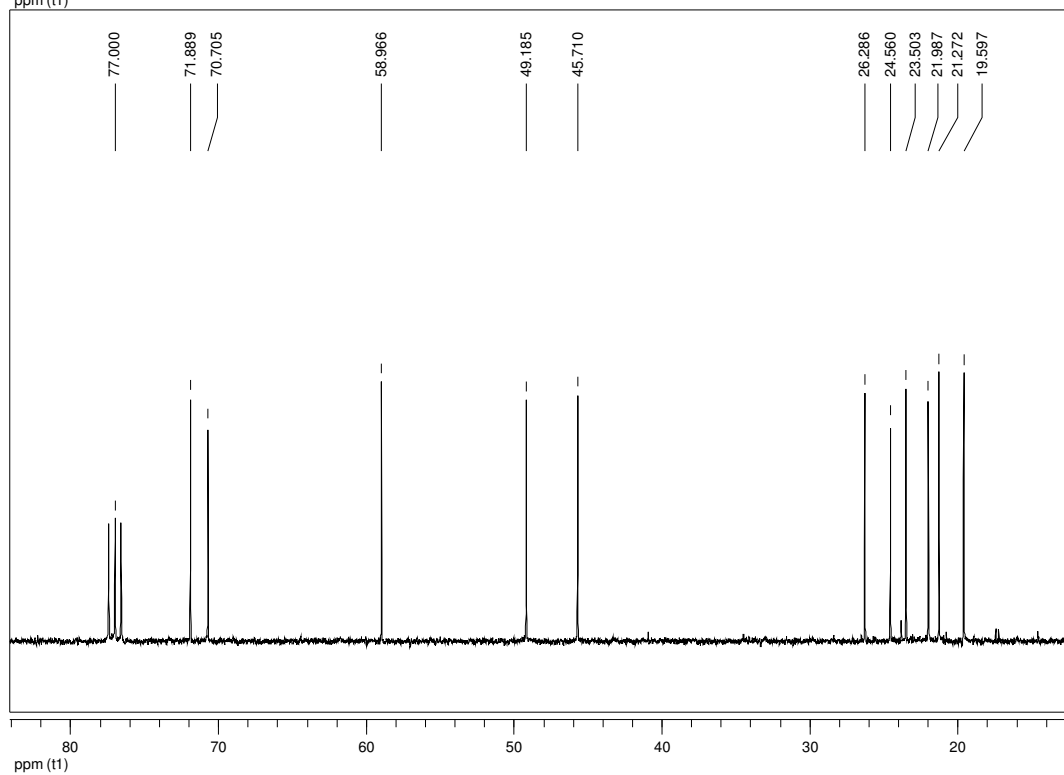
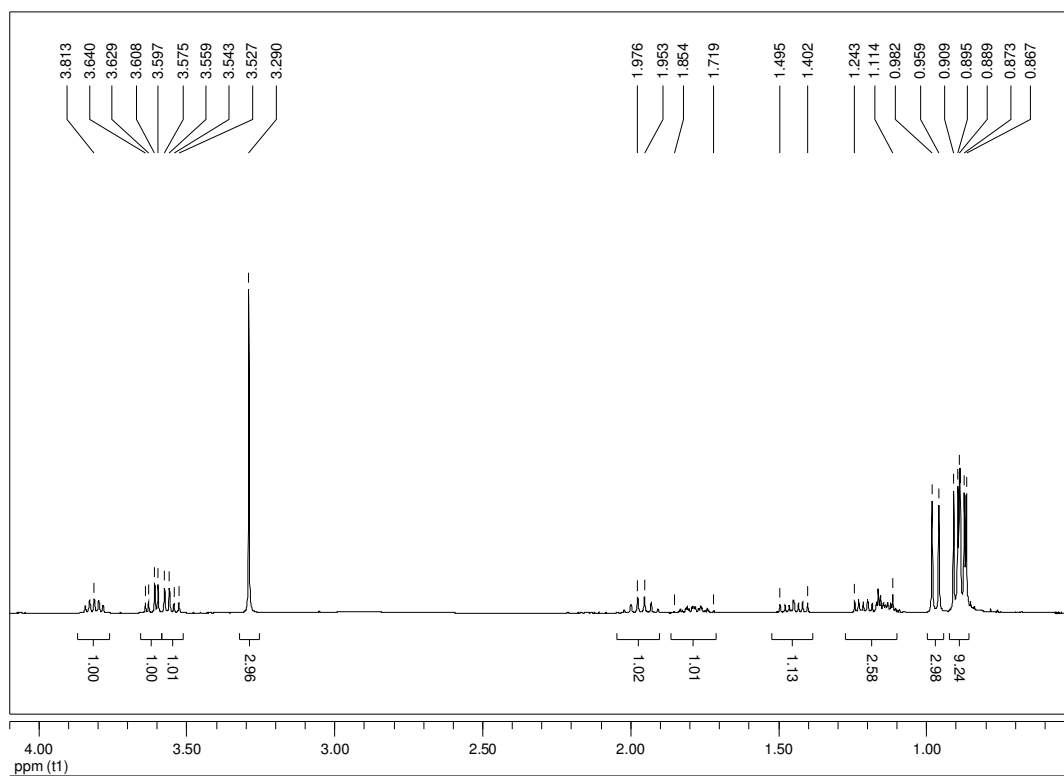
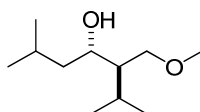


(3*R*,4*S*,5*S*)-3-Methoxymethyl-3,5-dimethyl-heptan-4-ol  
(3*R*,4*S*,5*S*-70)

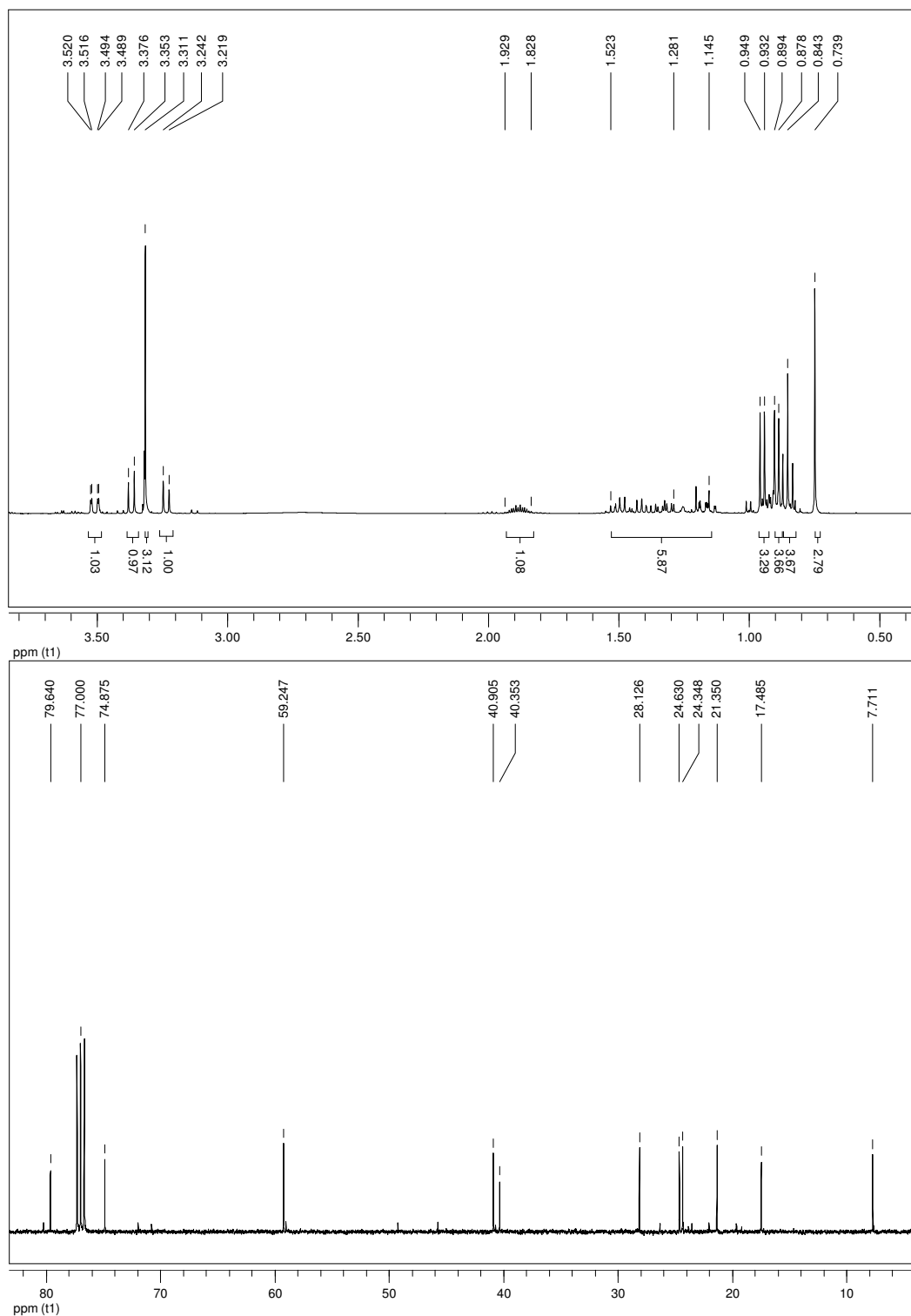
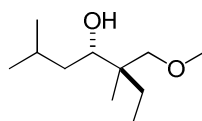


# Spektrenanhang

## (3*R*,4*S*)-3-Methoxymethyl-2,6-dimethyl-heptan-4-ol (3*R*,4*S*-71)

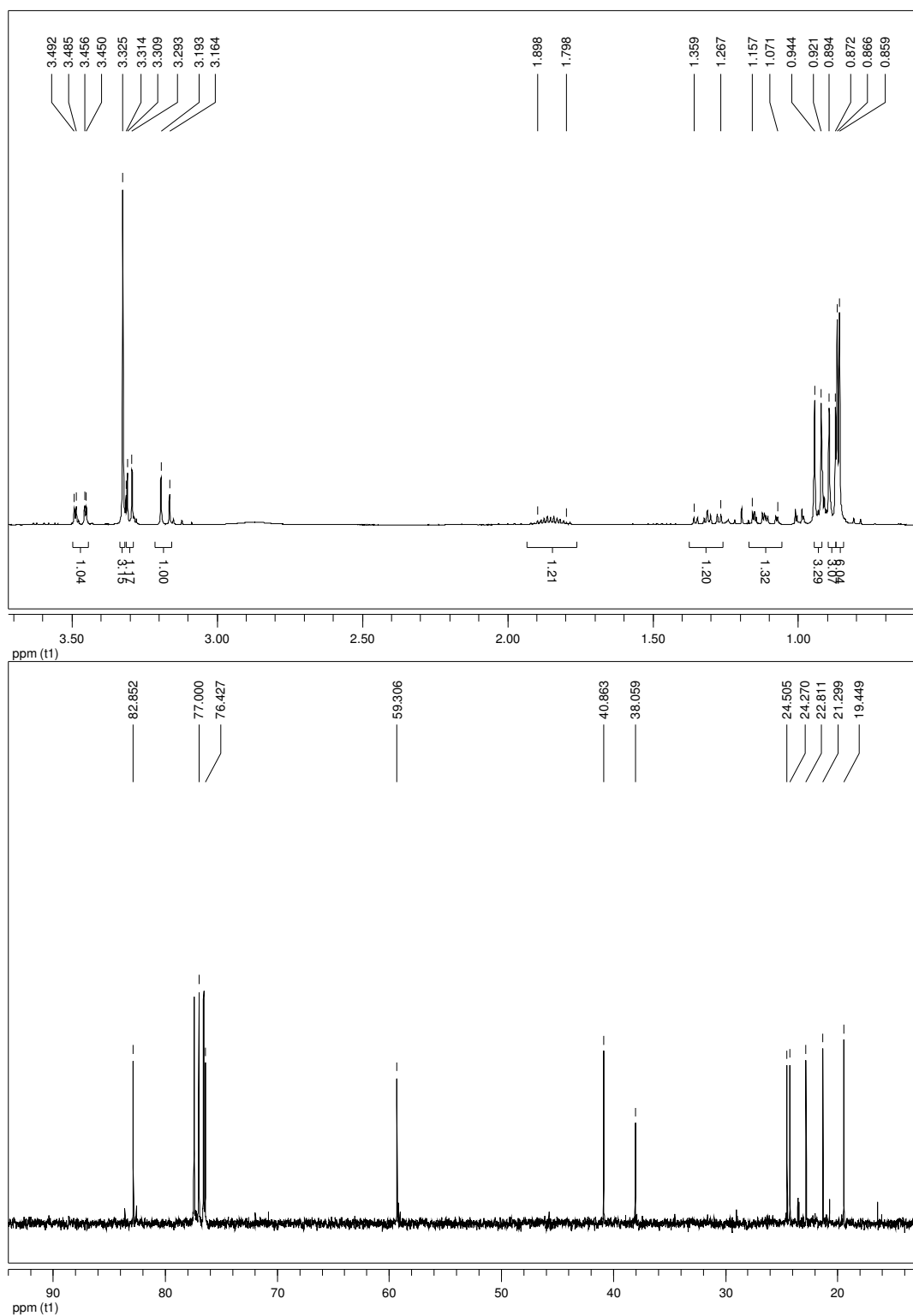
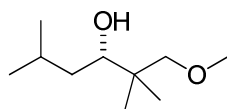


(4*S*,5*R*)-5-(Methoxymethyl)-2,5-dimethylheptan-4-ol (4*S*,5*R*-**117**)



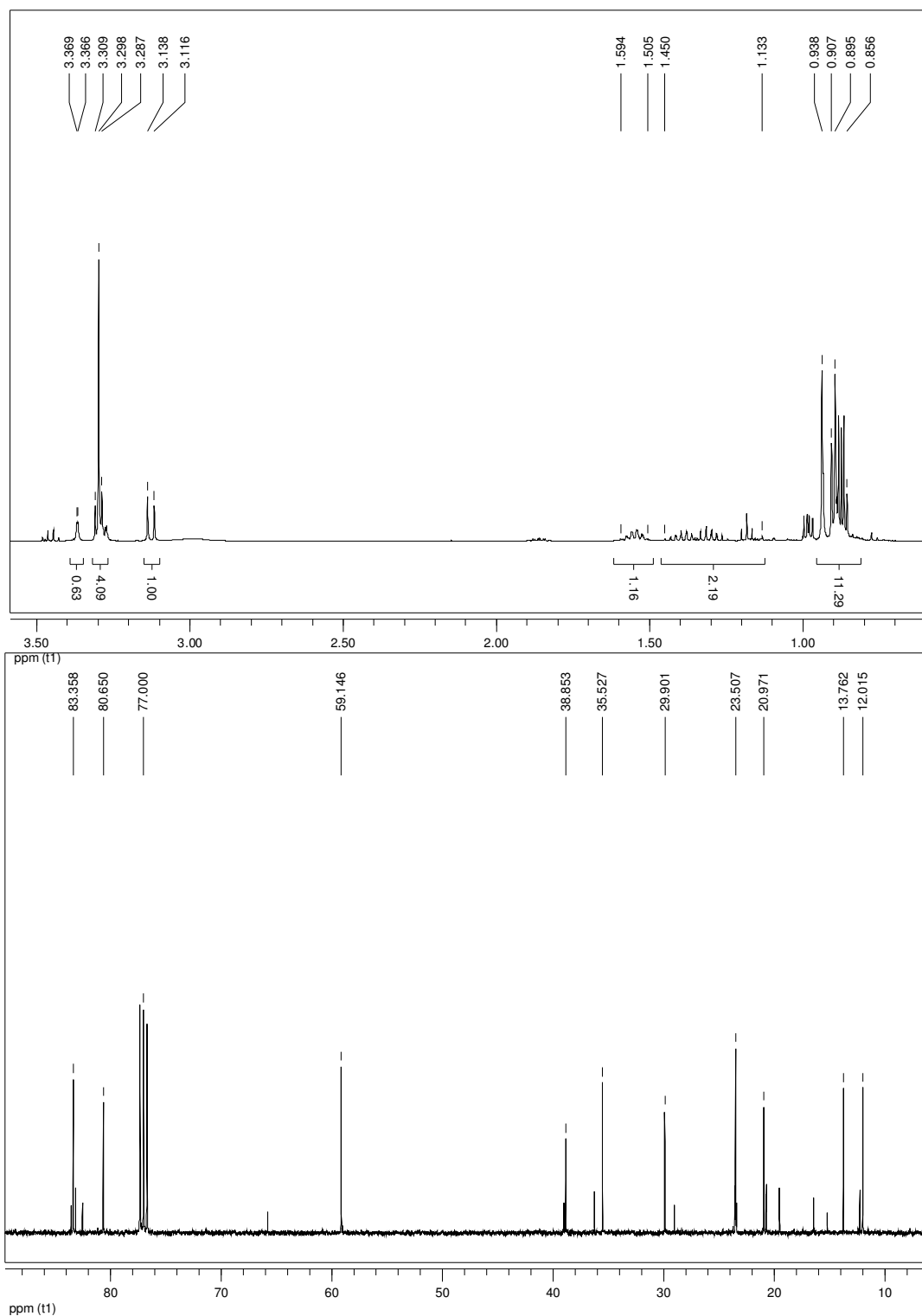
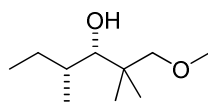
# Spektrenanhang

## (3S)-1-Methoxy-2,2,5-trimethylhexan-3-ol (**S-118**)



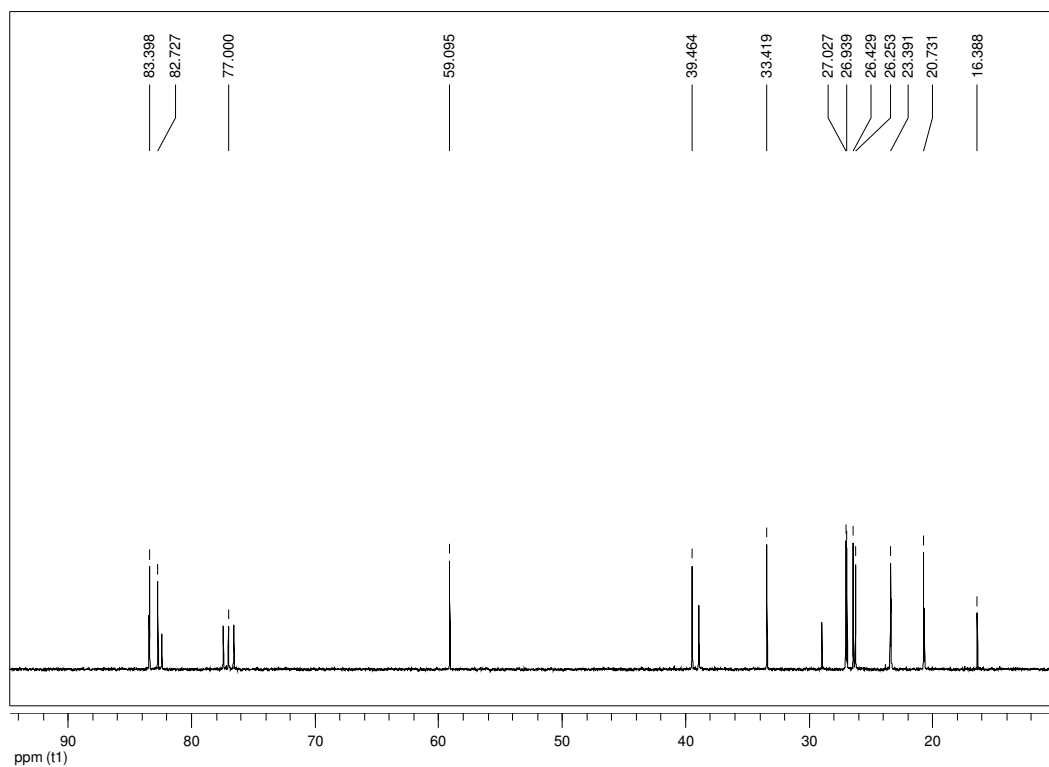
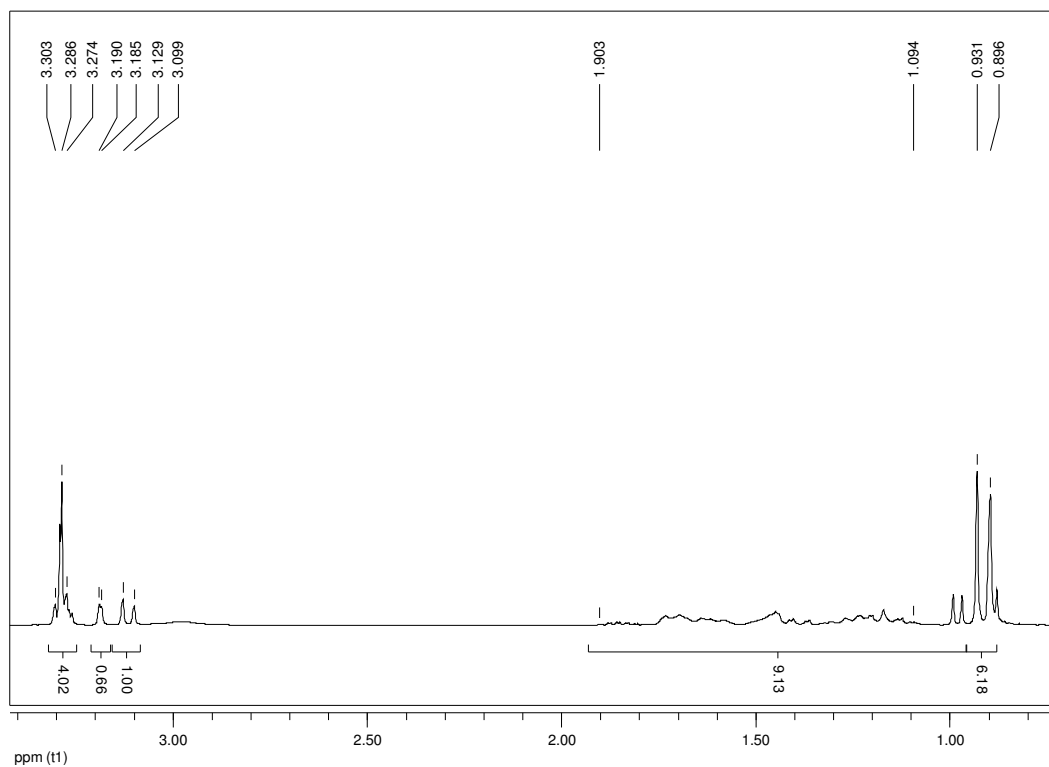
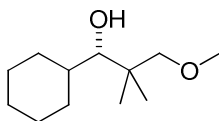


(3*S*,4*R*)-1-(Methoxymethyl)-2,4-dimethylhexan-3-ol (3*S*,4*R*-119)

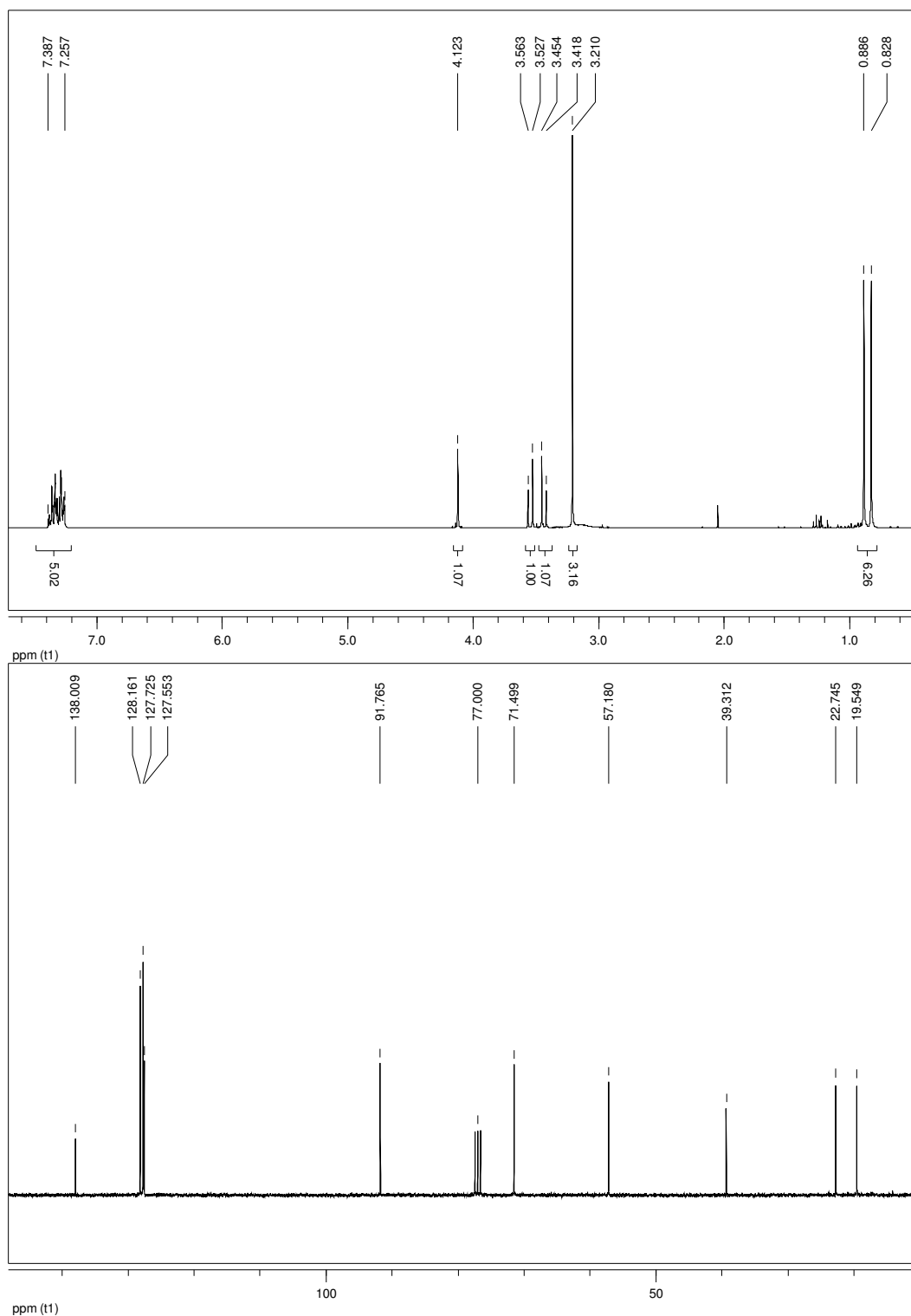
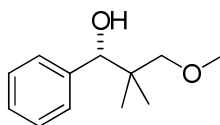


# Spektrenanhang

(1*S*)-1-Cyclohexyl-3-methoxy-2,2-dimethylpropan-1-ol (**S-120**)

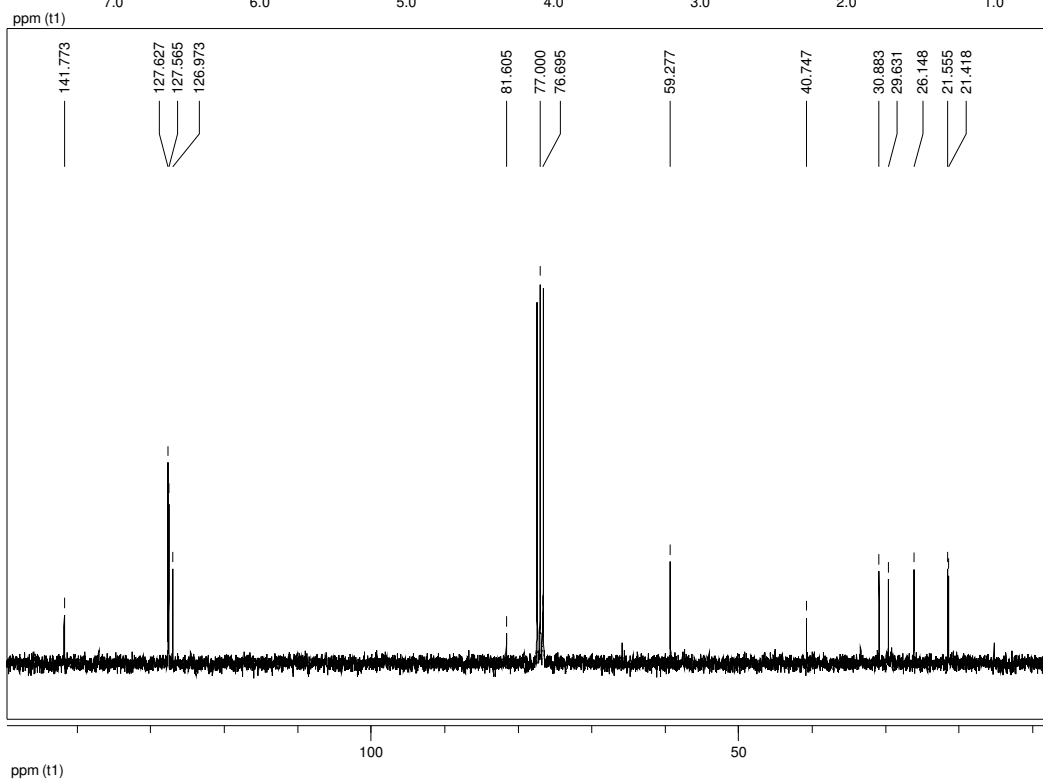
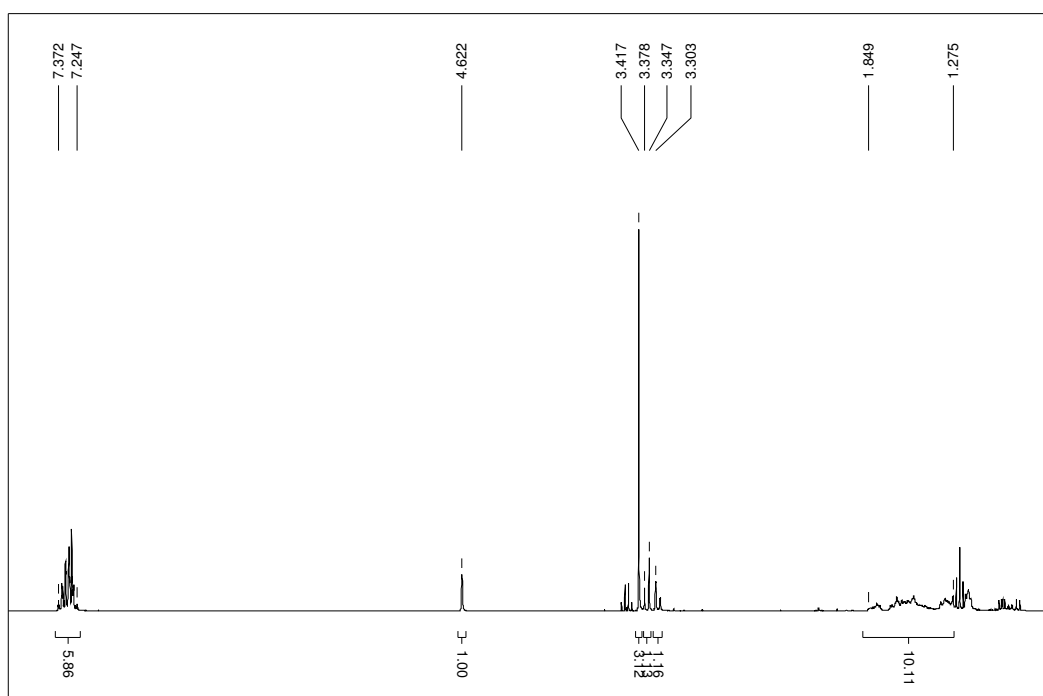
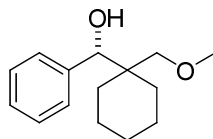


(1S)-3-Methoxy-2,2-dimethyl-1-phenylpropan-1-ol (S-122)

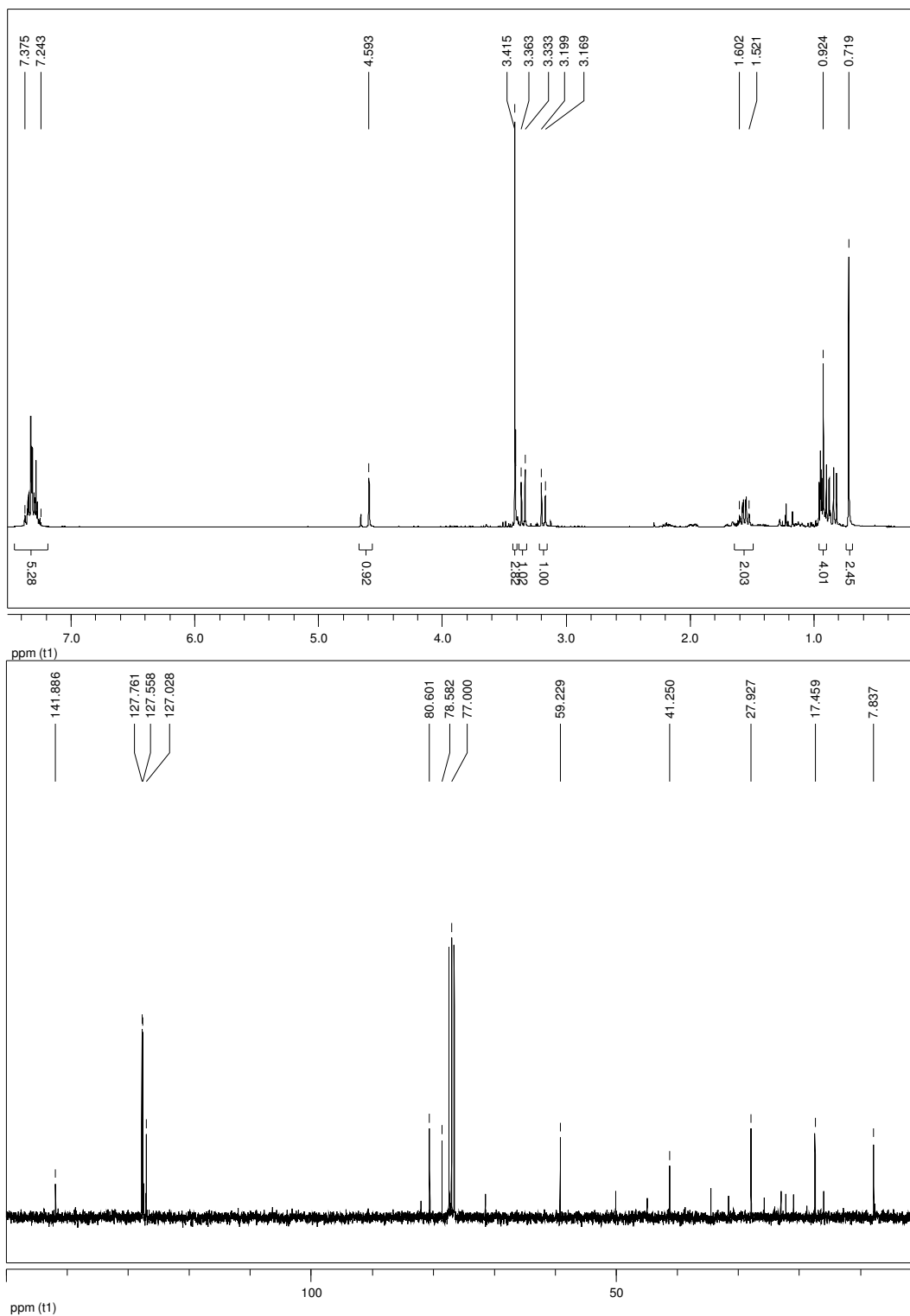
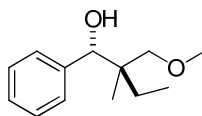


# Spektrenanhang

## (1S)-1-(1-(Methoxymethyl)cyclohexyl)(phenyl)methanol (S-123)

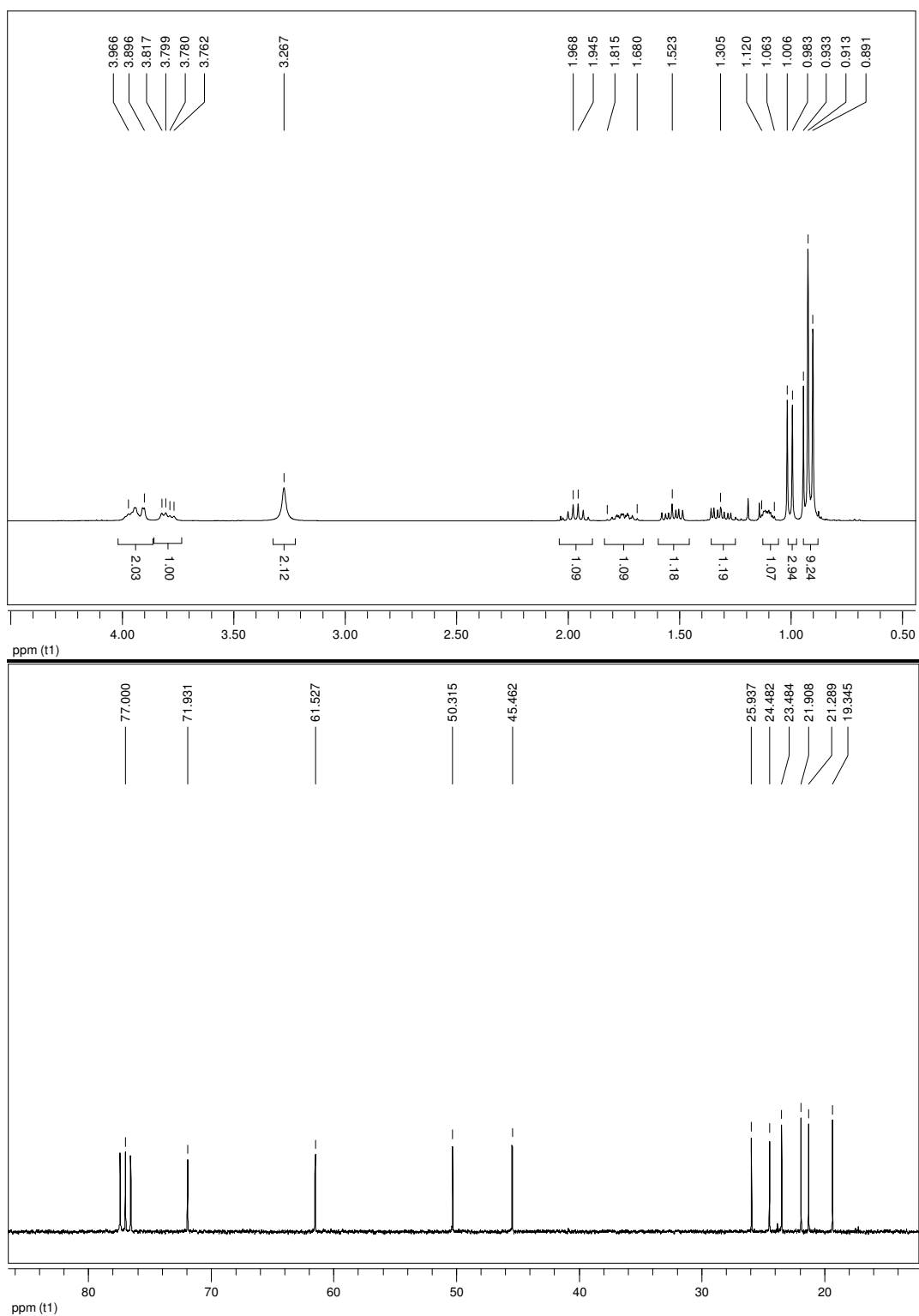
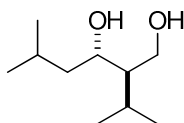


(1*S*,2*R*)-2-(Methoxymethyl)methyl-1-phenylbutan-1-ol (1*S*,2*R*-124)

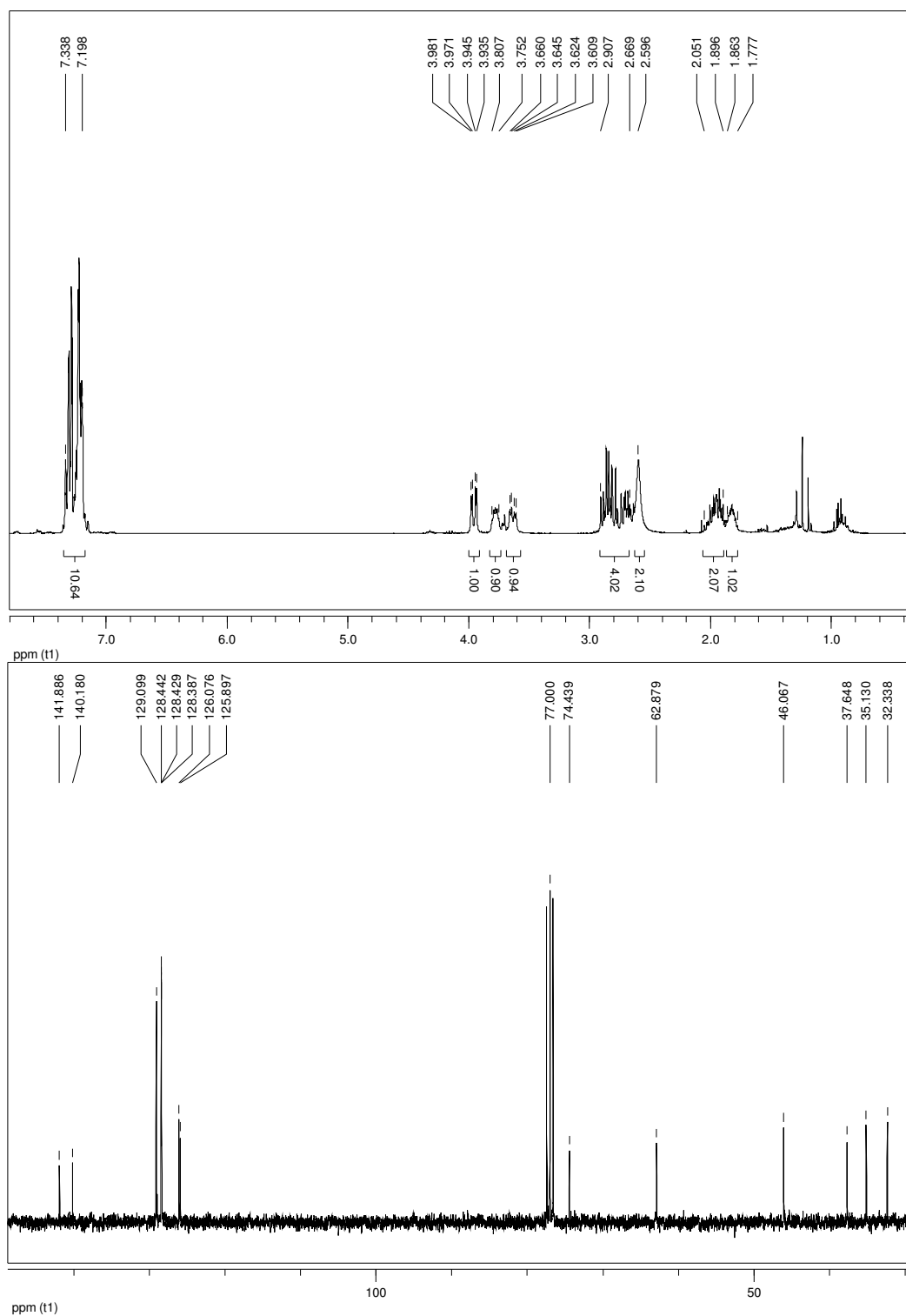
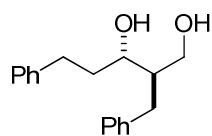


# Spektrenanhang

(2*R*,3*S*)-2-Isopropyl-5-methylhexan-1,3-diol (2*R*,3*S*-125)

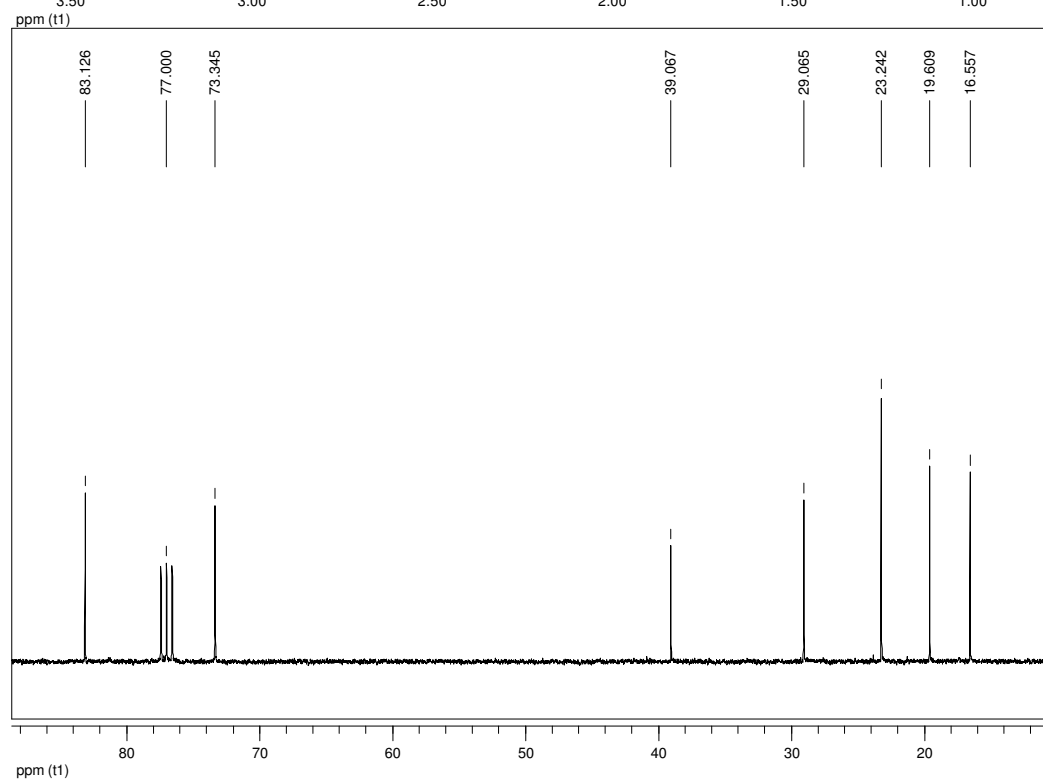
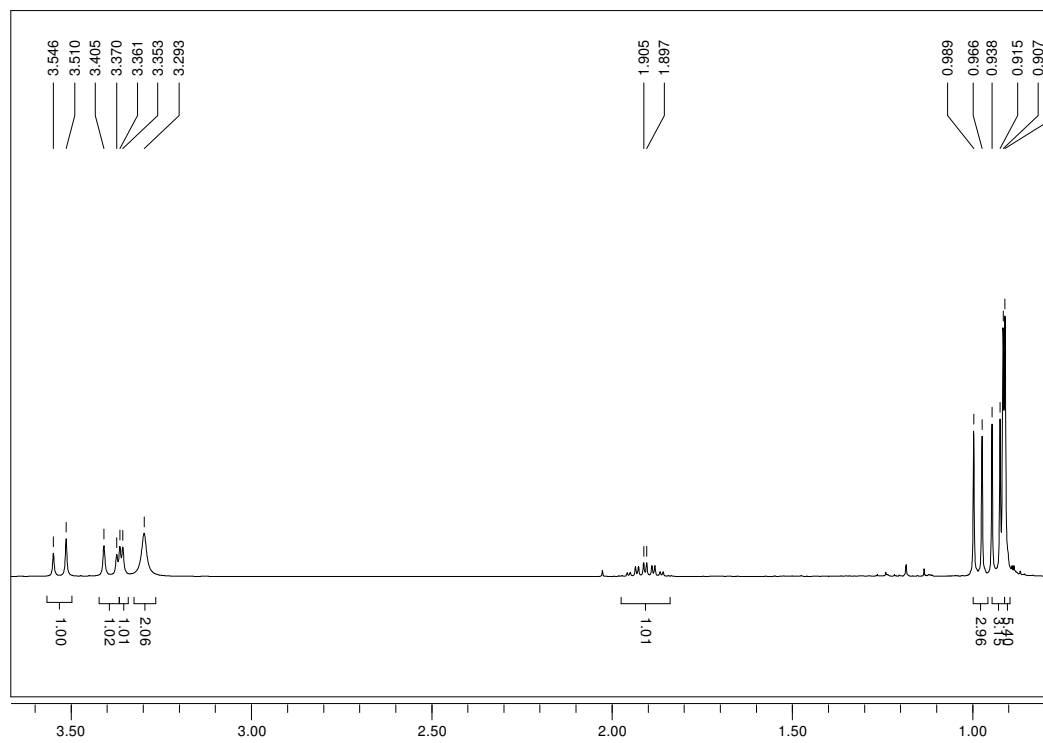
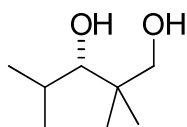


(2*R*,3*S*)-2-Benzyl-5-phenylpentan-1,3-diol (2*R*,3*S*-127)



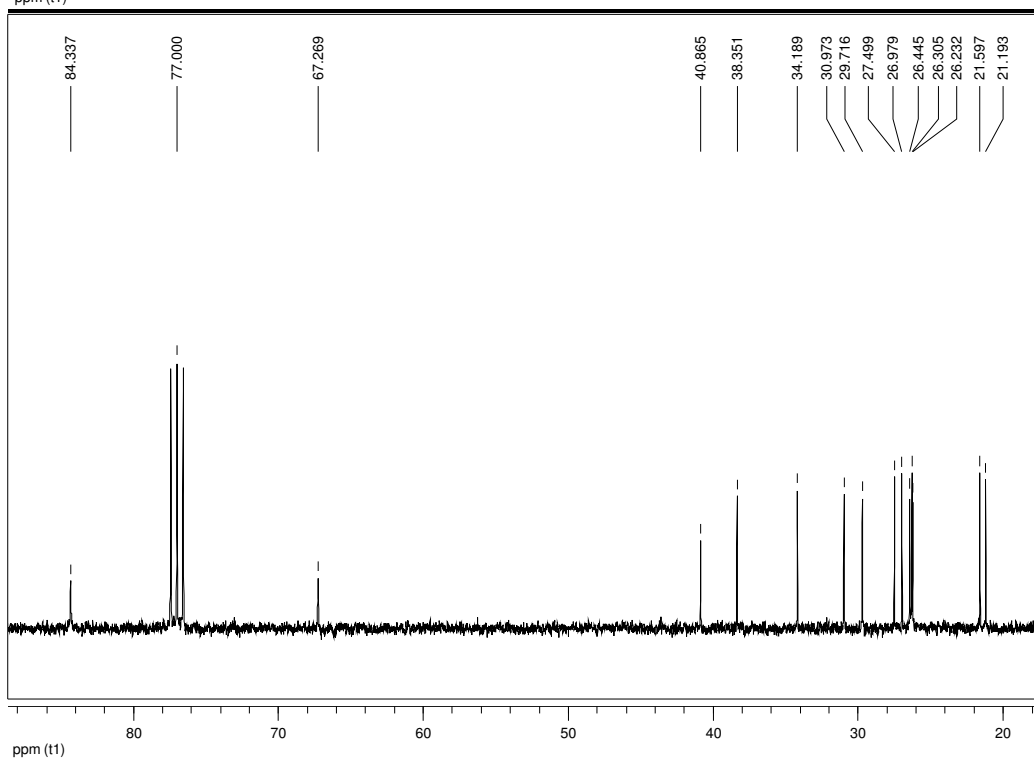
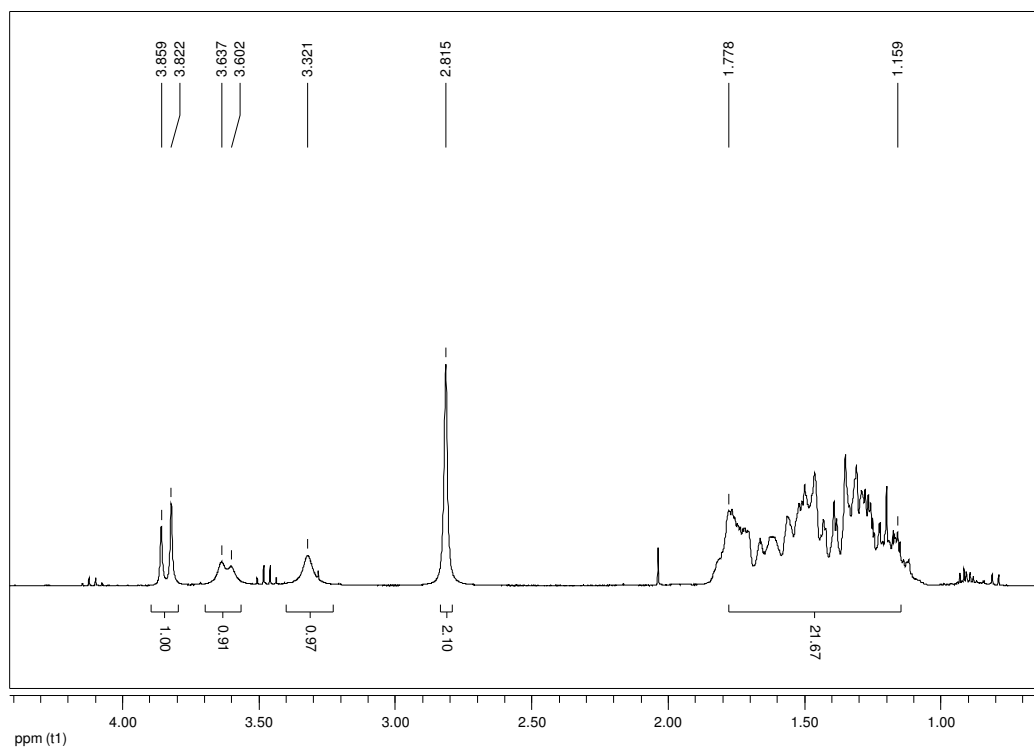
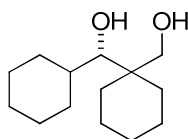
# Spektrenanhang

(3S)-2,2,4-Trimethylpentan-1,3-diol (3S-128)



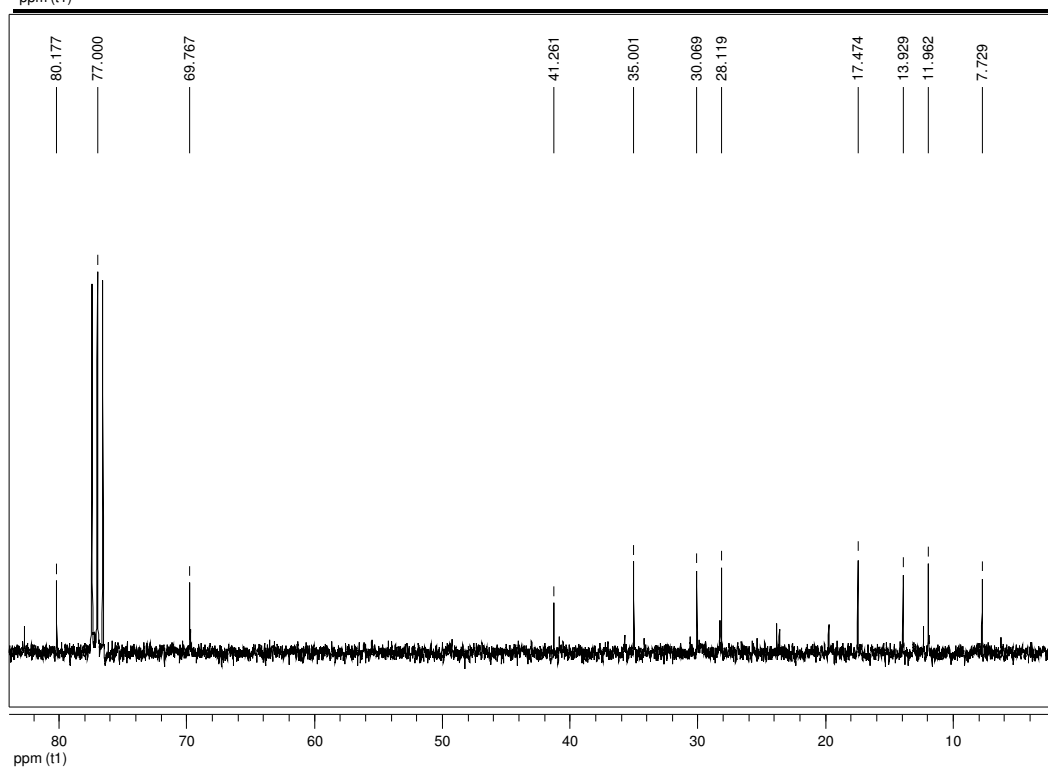
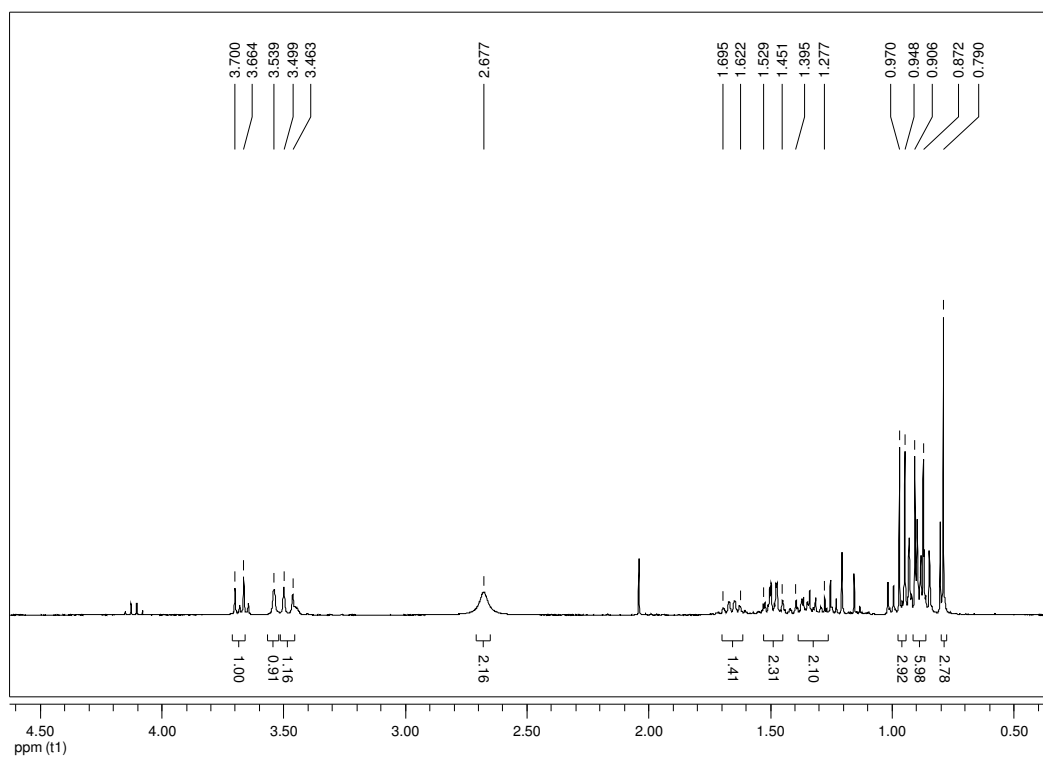
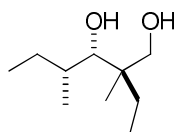


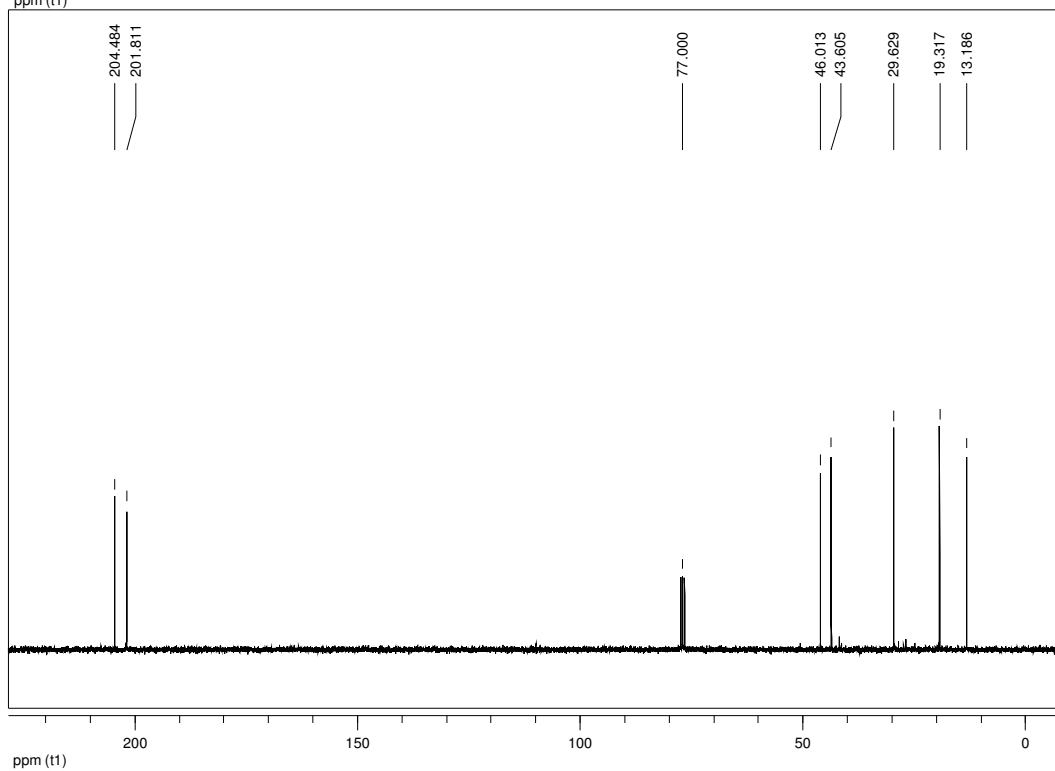
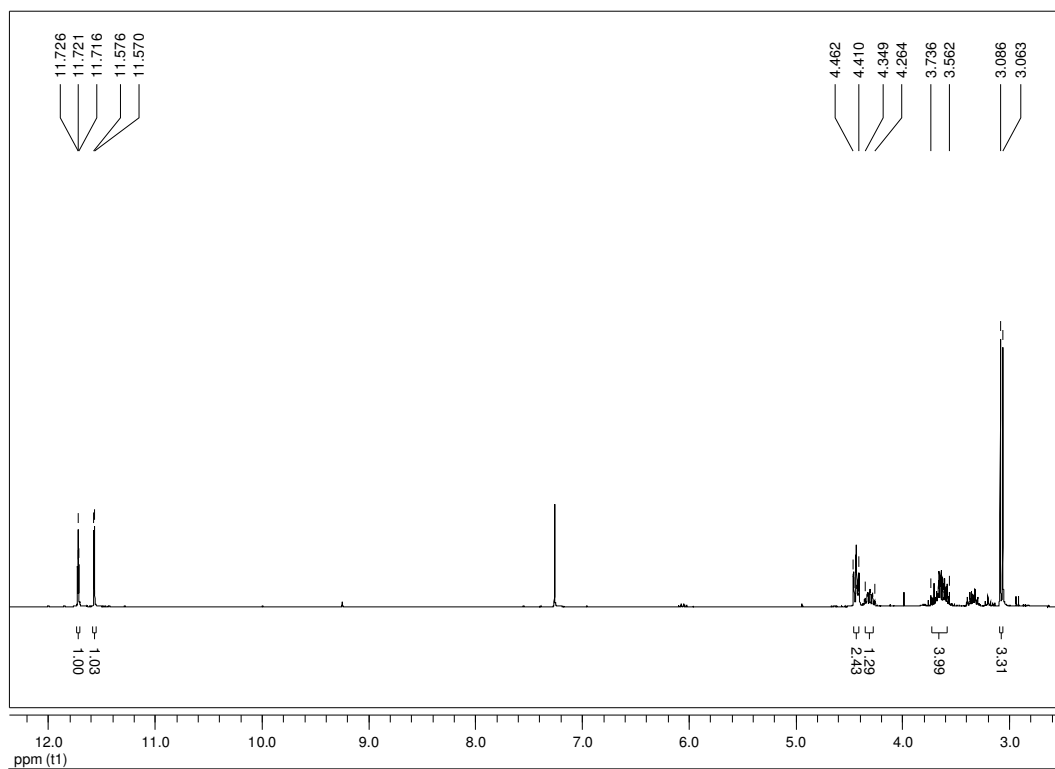
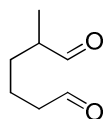
(3S)-Cyclohexyl(1-(hydroxymethyl)cyclohexyl)-methanol (3S-129)



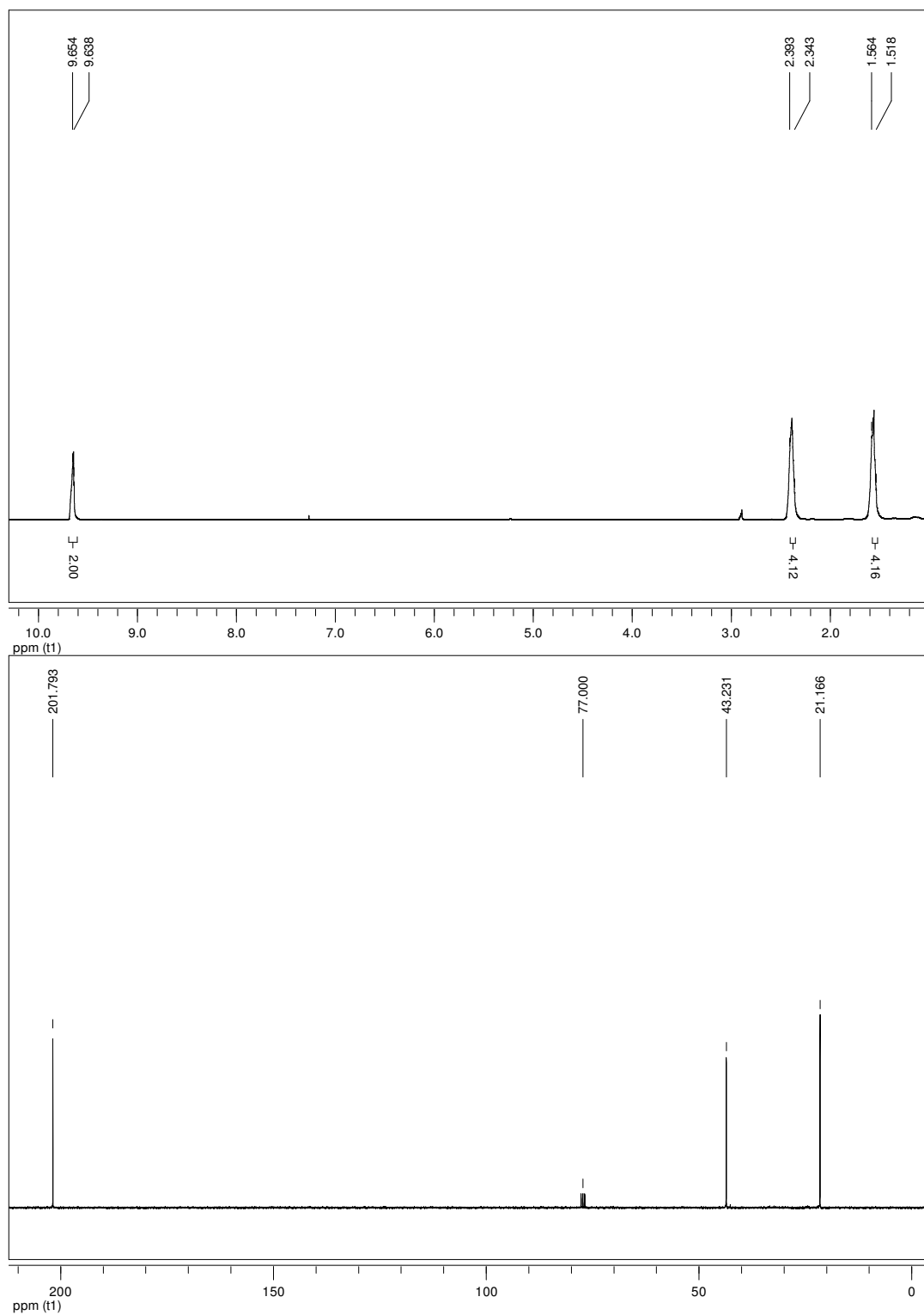
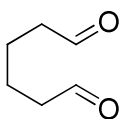
# Spektrenanhang

## (2*R*,3*S*,4*R*)-2-Ethyl-2,4-dimethylhexan-1,3-diol (2*R*,3*S*,4*R*-130)

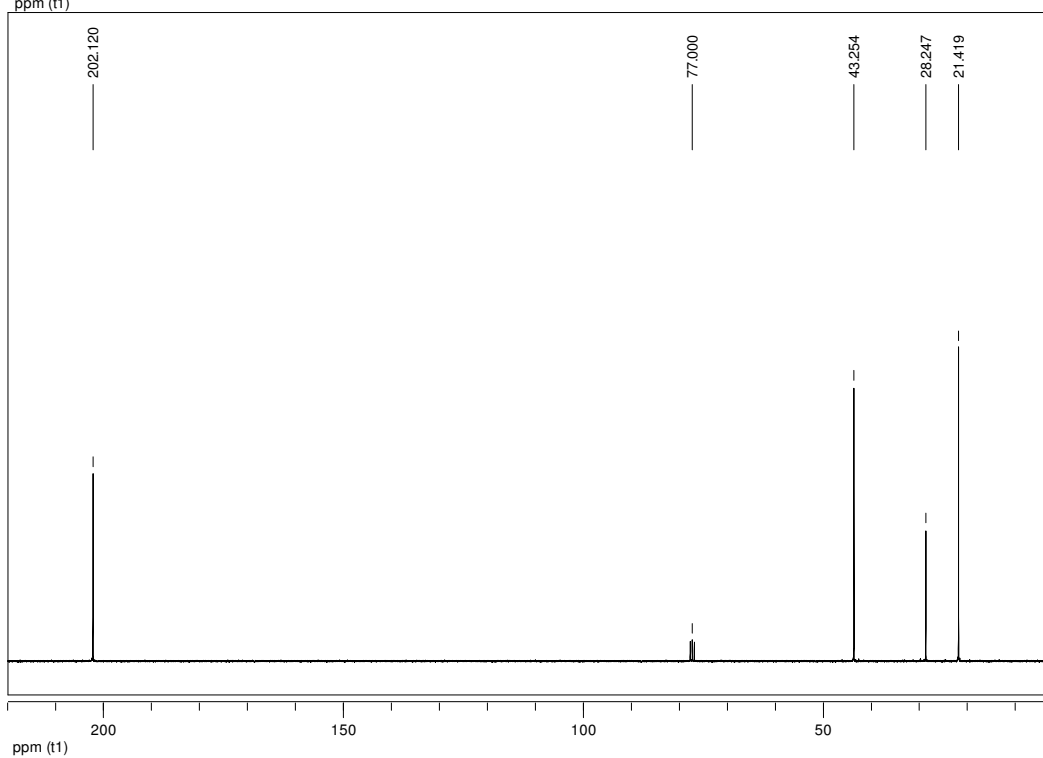
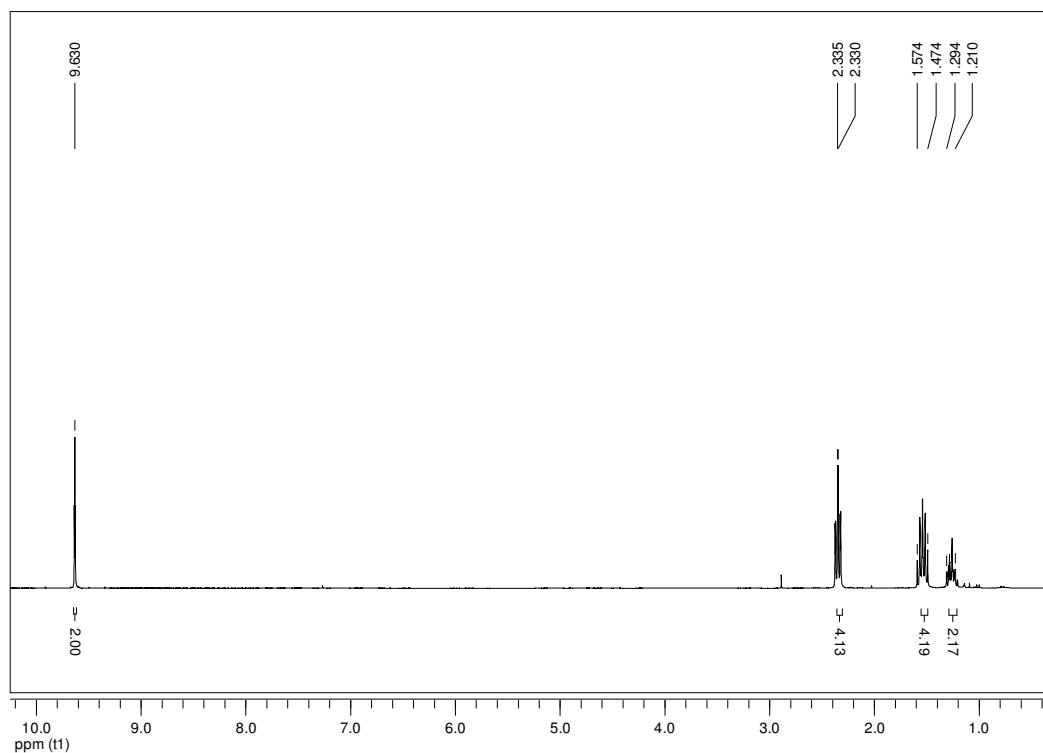
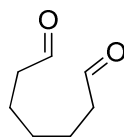


2-Methyladipaldehyd (**134**)


Adipaldehyd (139)

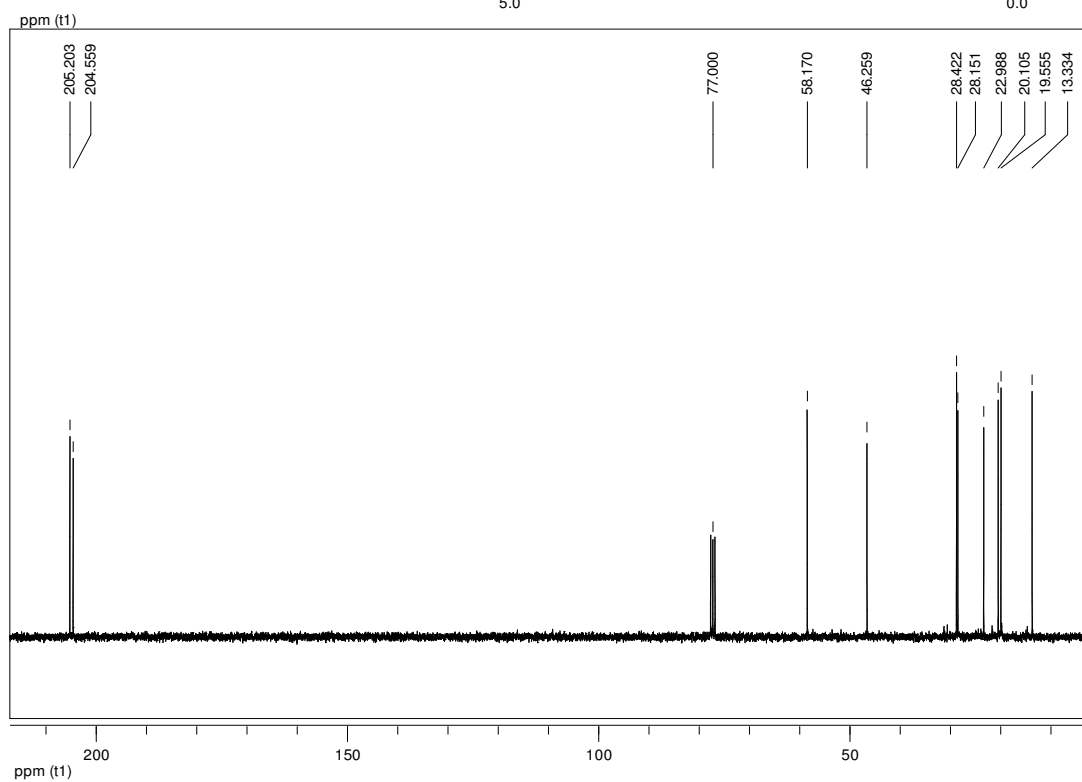
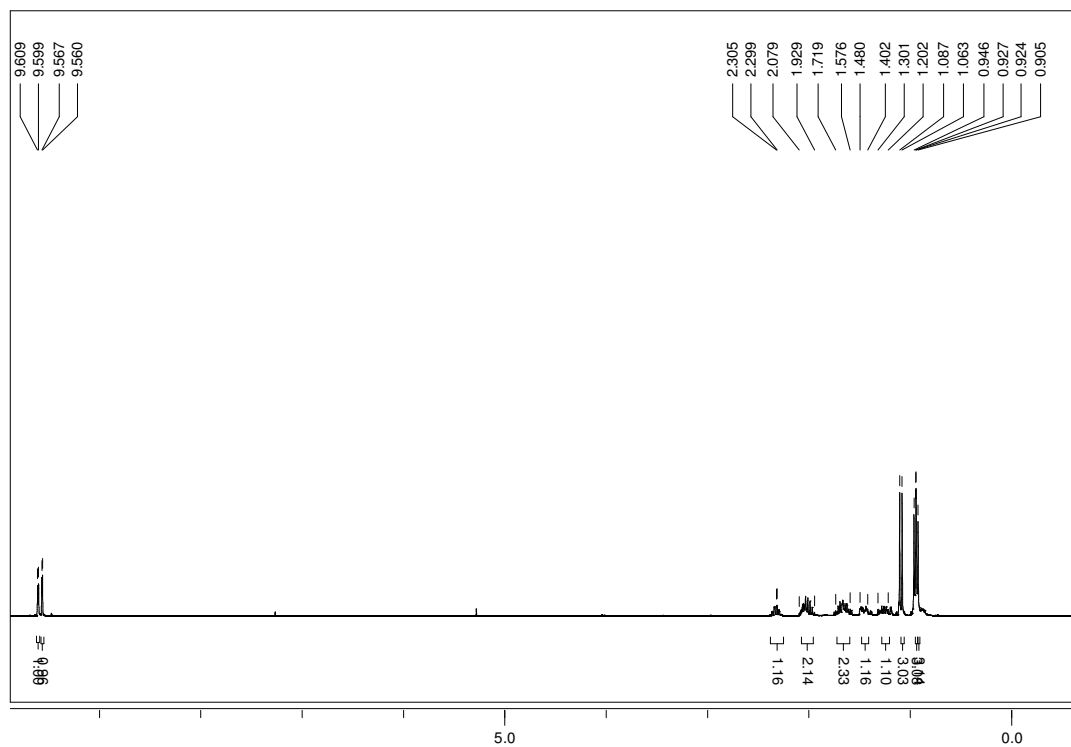
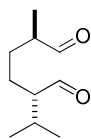


Heptandial (140)

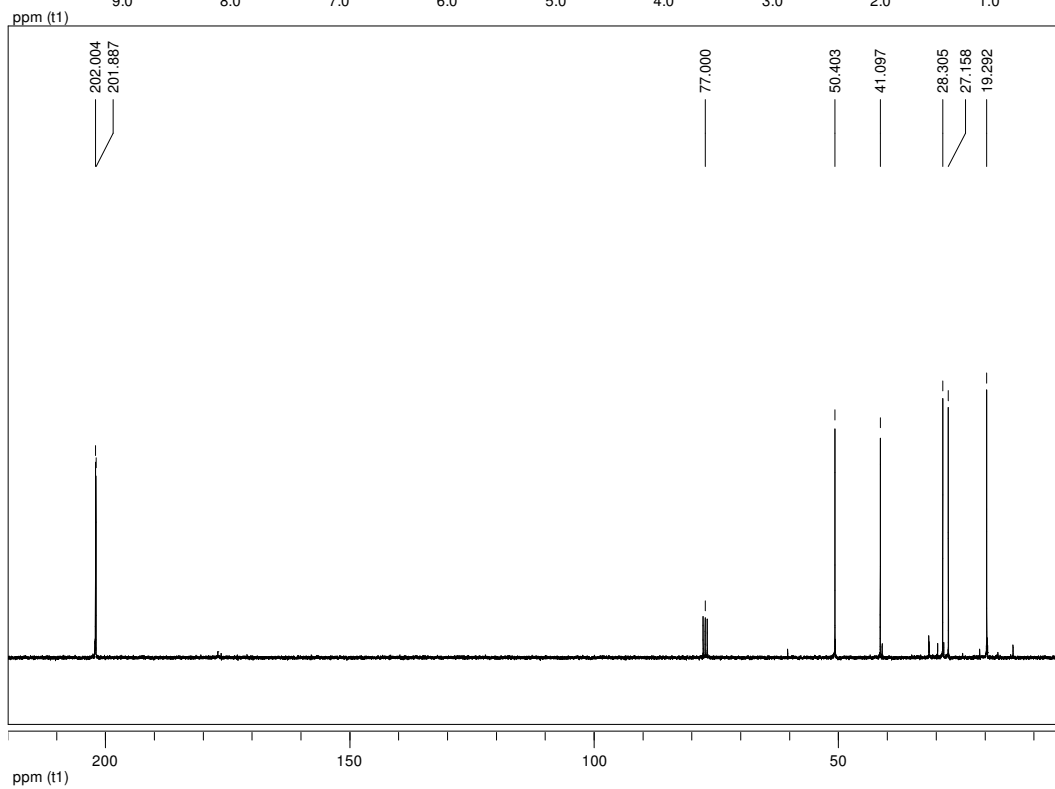
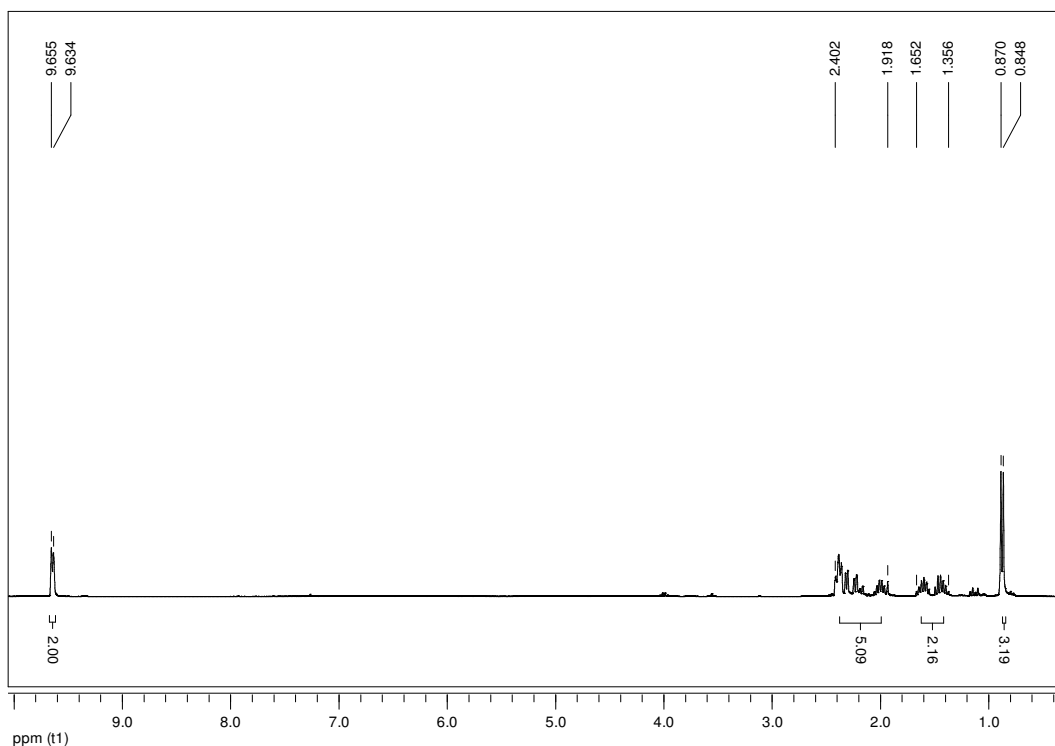
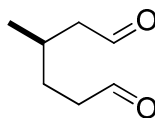


# Spektrenanhang

(2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylhexandial (2*S*,5*R*-**141**)

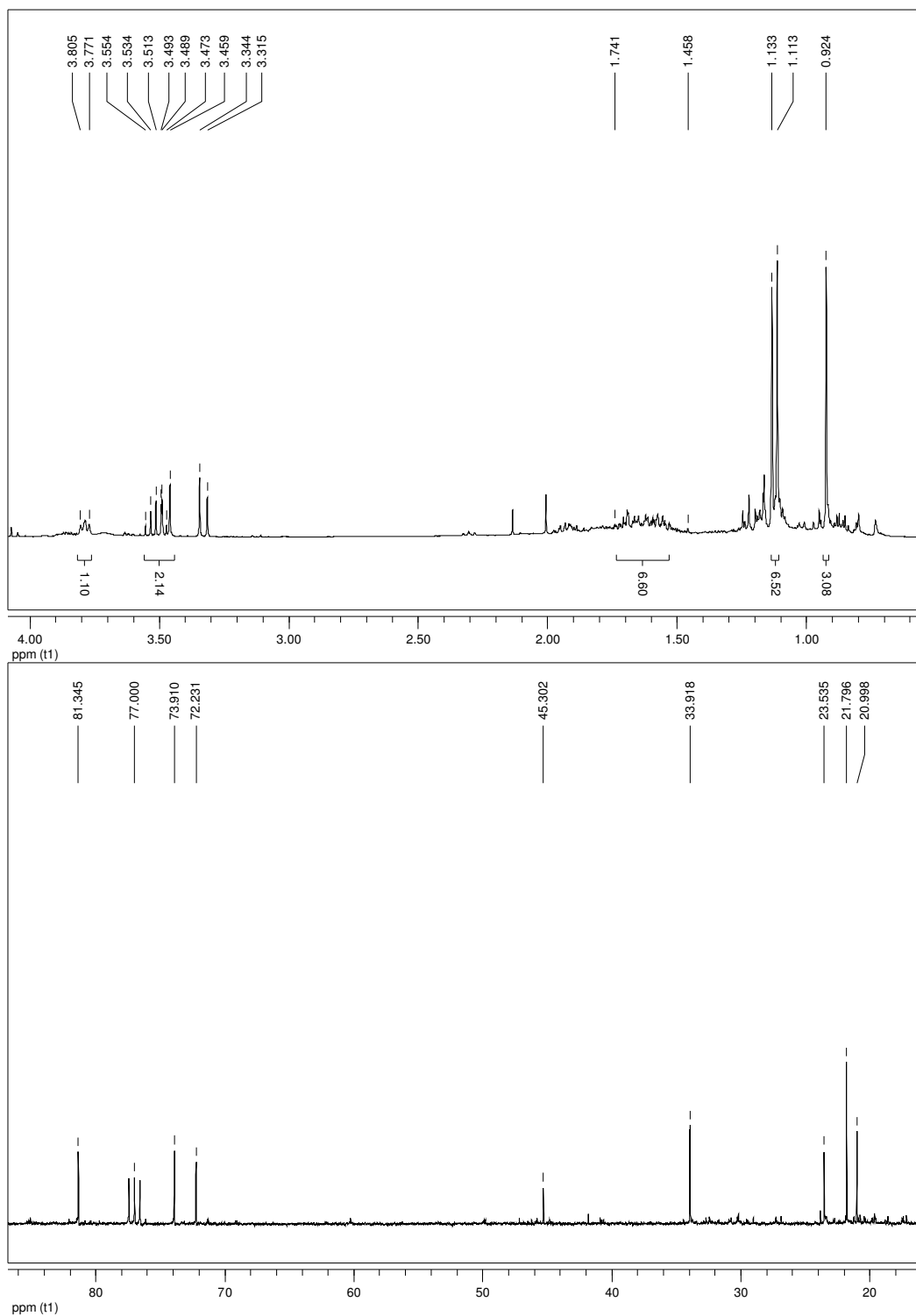
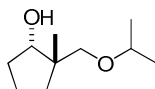


(3*R*)-3-Methylhexandial (3*R*-142)



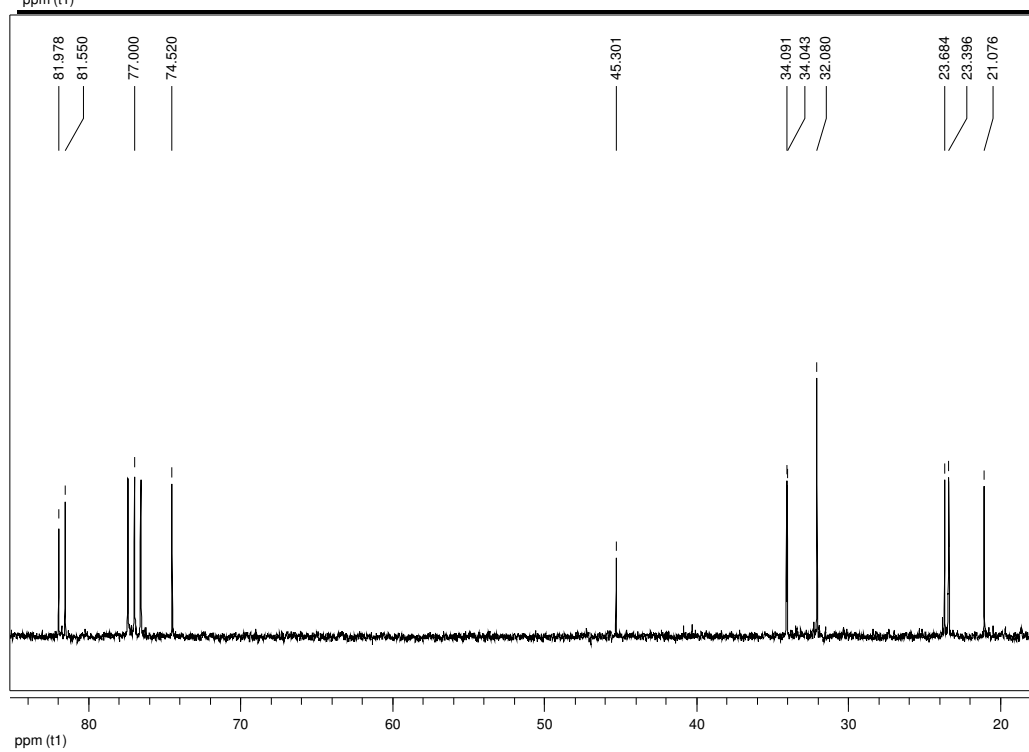
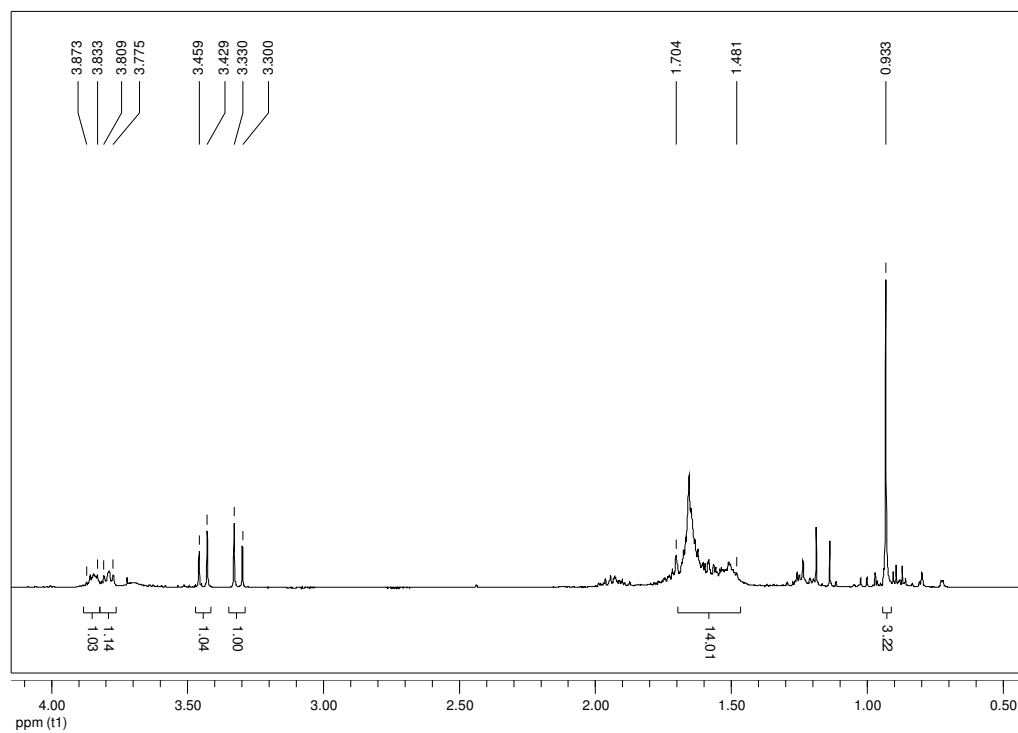
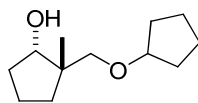
# Spektrenanhang

*rac*-(1*S*,2*S*)-2-(Isopropoxymethyl)-2-methylcyclopentanol (1*S*,2*S*-135)



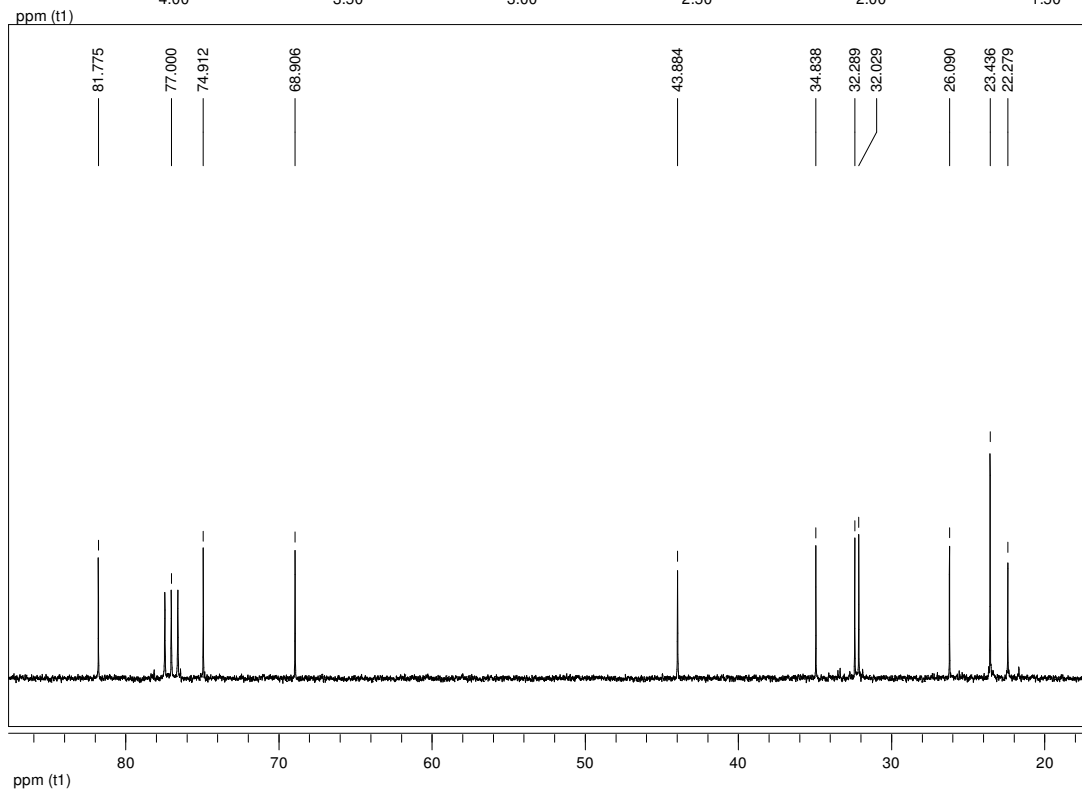
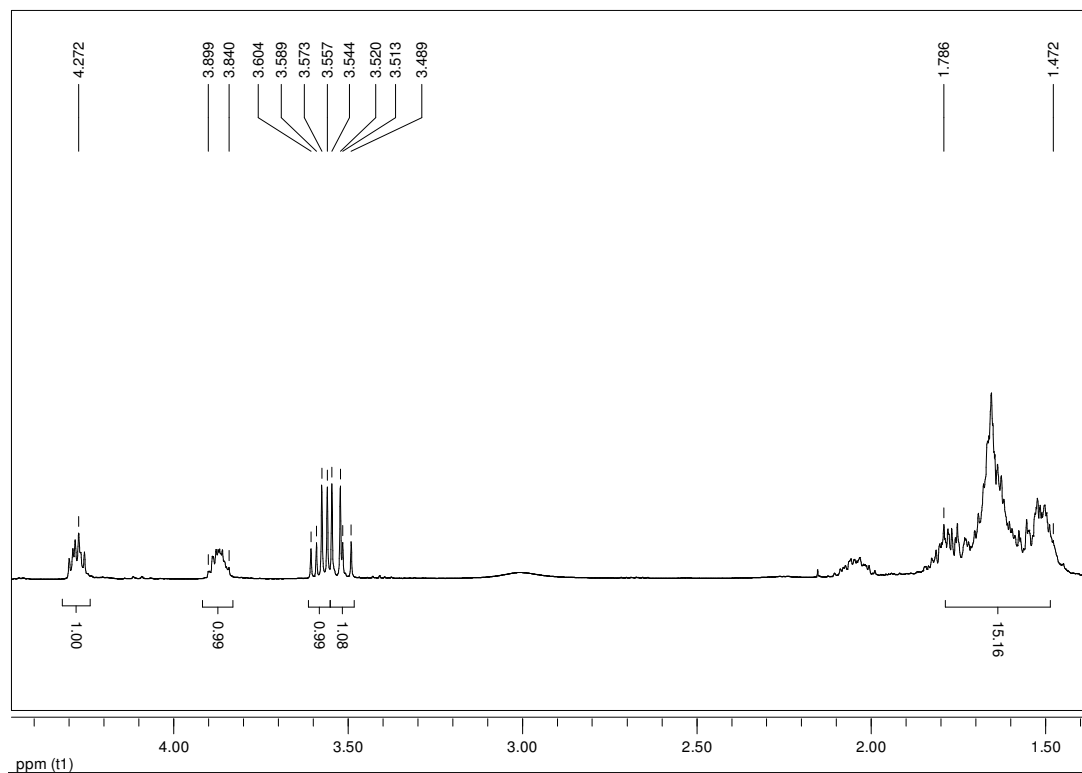
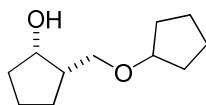


*rac*-(1*S*,2*S*)-2-(Cyclopentyloxymethyl)-2-methylcyclopentanol (1*S*,2*S*-136)

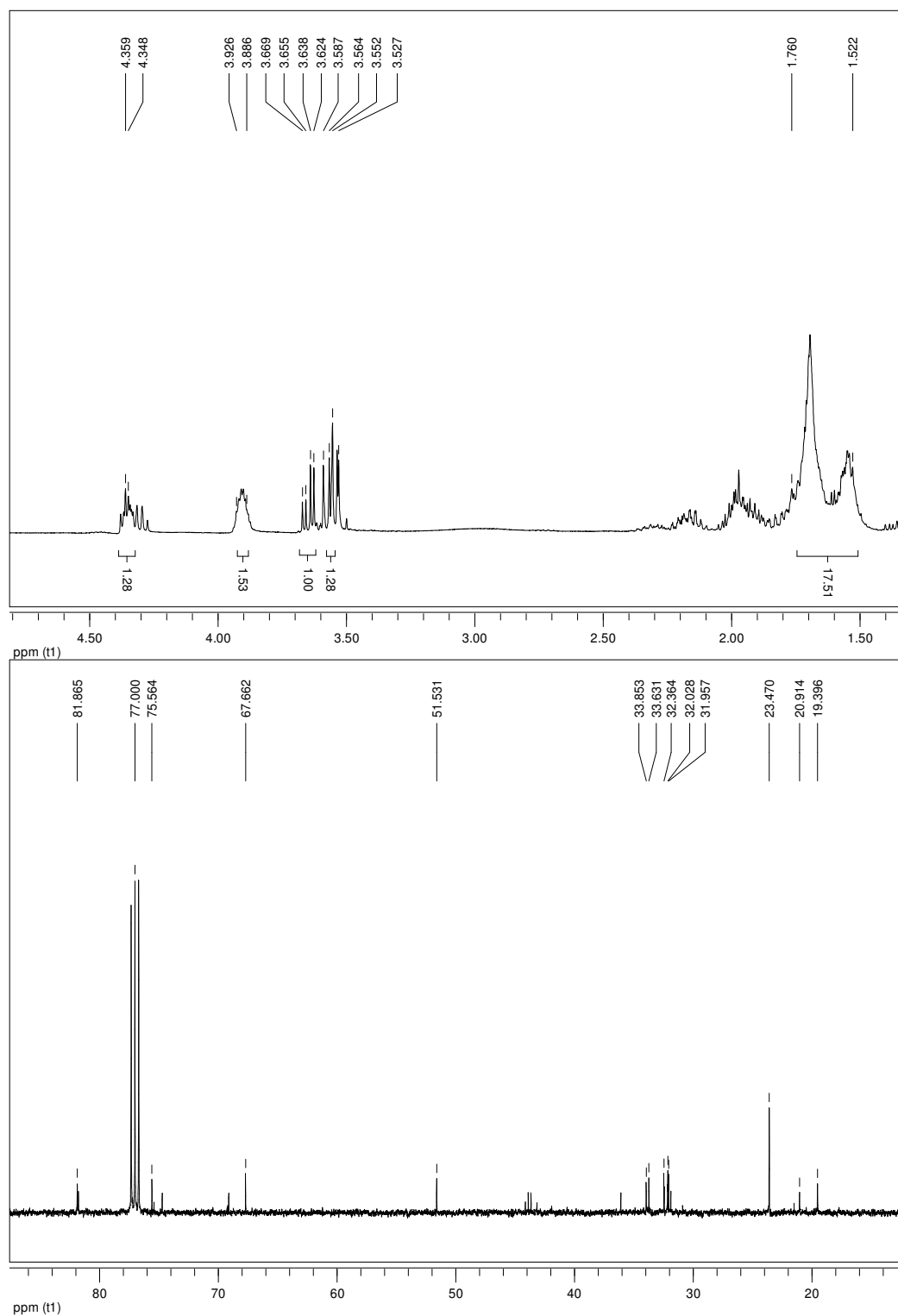
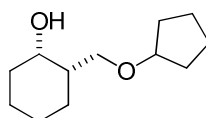


# Spektrenanhang

## *rac*-(1*S*,2*S*)-2-(Isopropoxymethyl)cyclopentanol (1*S*,2*S*-**137**)

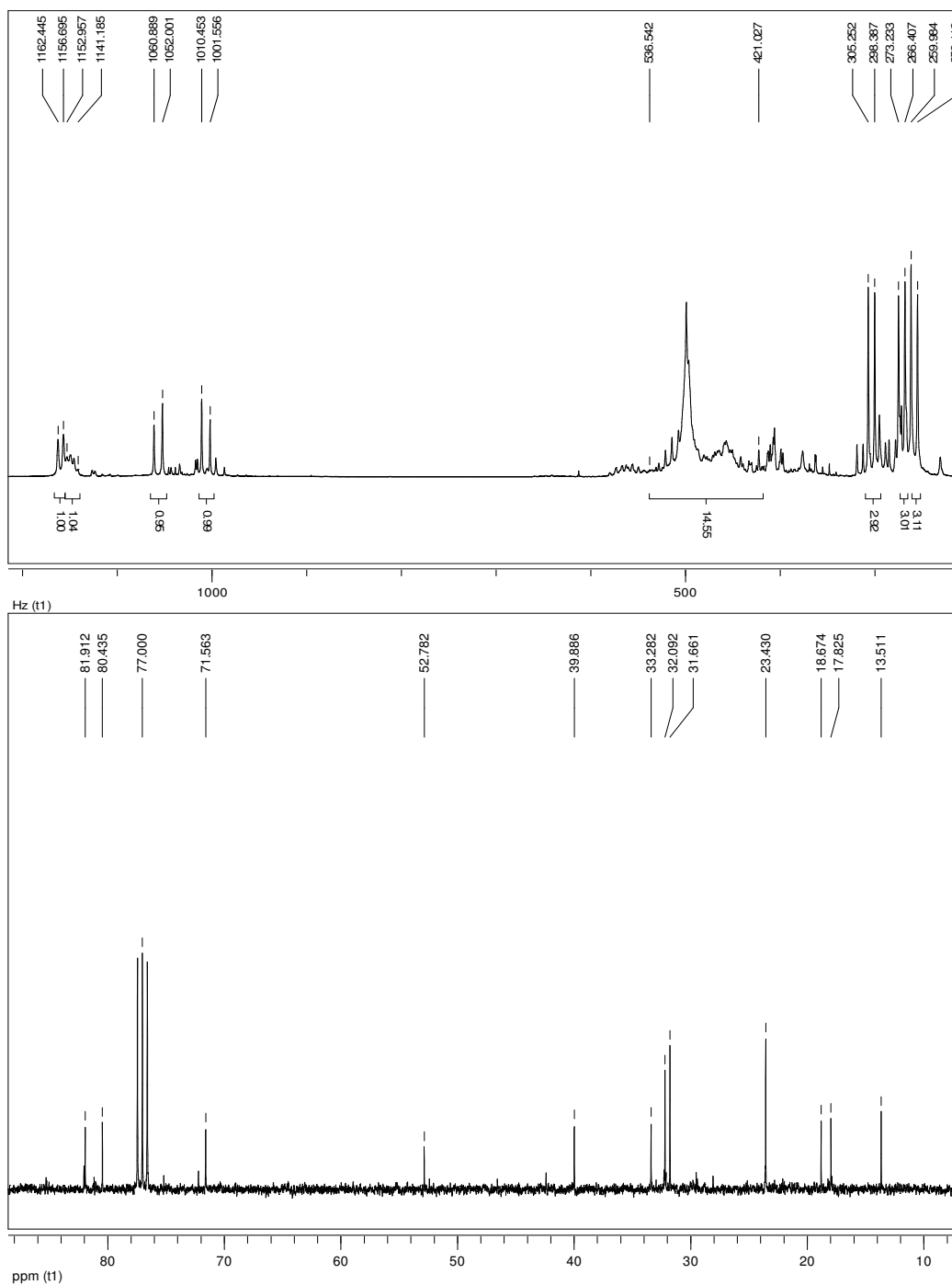
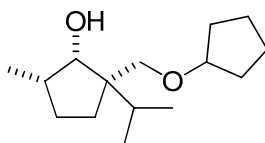


*rac*-(1*S*,2*S*)-2-(Cyclopentyloxymethyl)cyclohexanol (1*S*,2*S*-138)



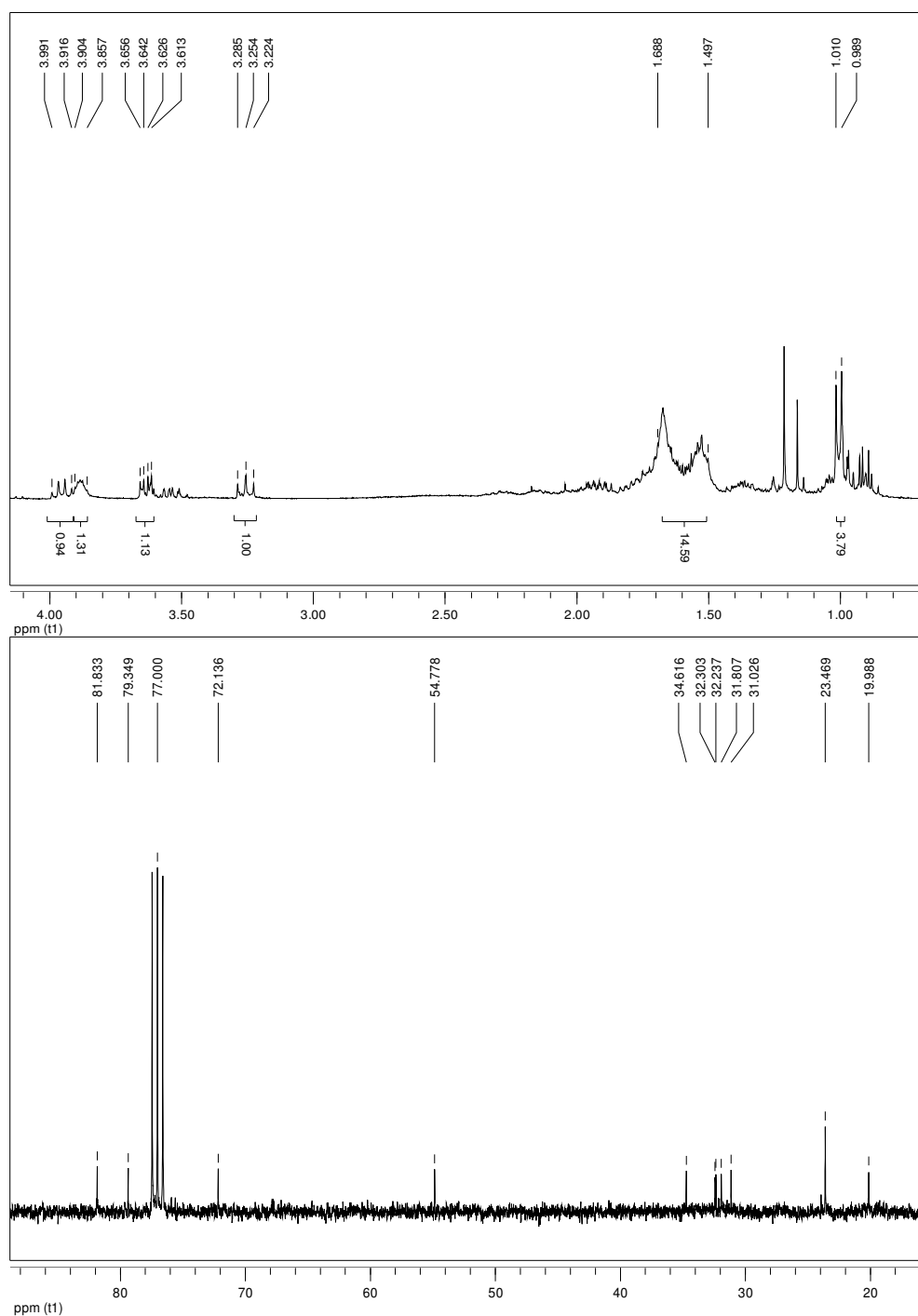
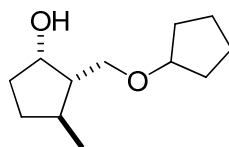
# Spektrenanhang

## *rac*-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-(Cyclopentyloxymethyl)-2-isopropyl-5-methylcyclopentanol- (1*S*,2*R*,5*S*-143a)



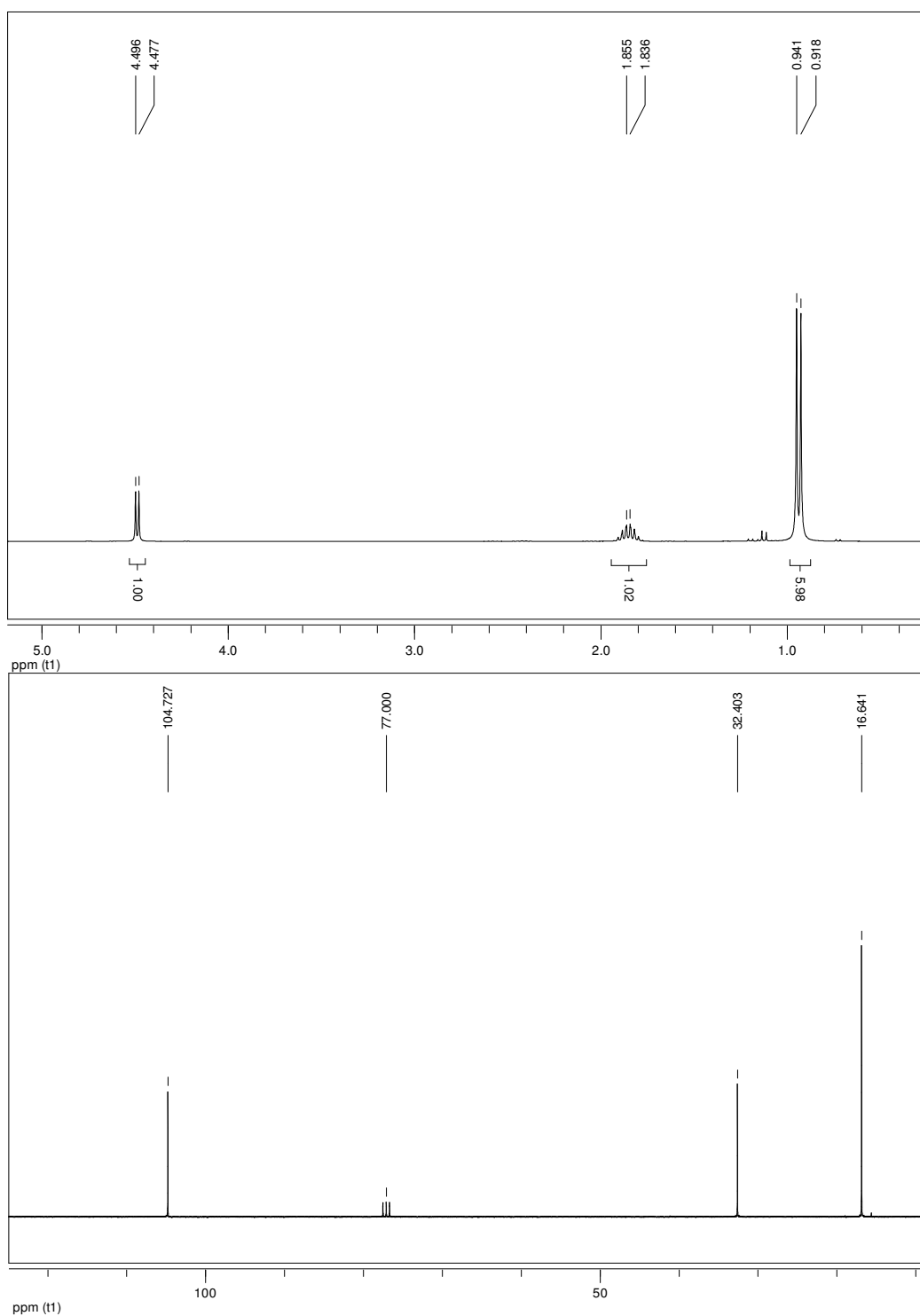
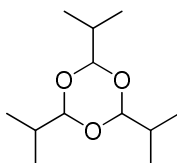
*rac*-(1*S*,2*S*,3*R*)-2-(Cyclopentyloxymethyl)-3-methylcyclopentanol

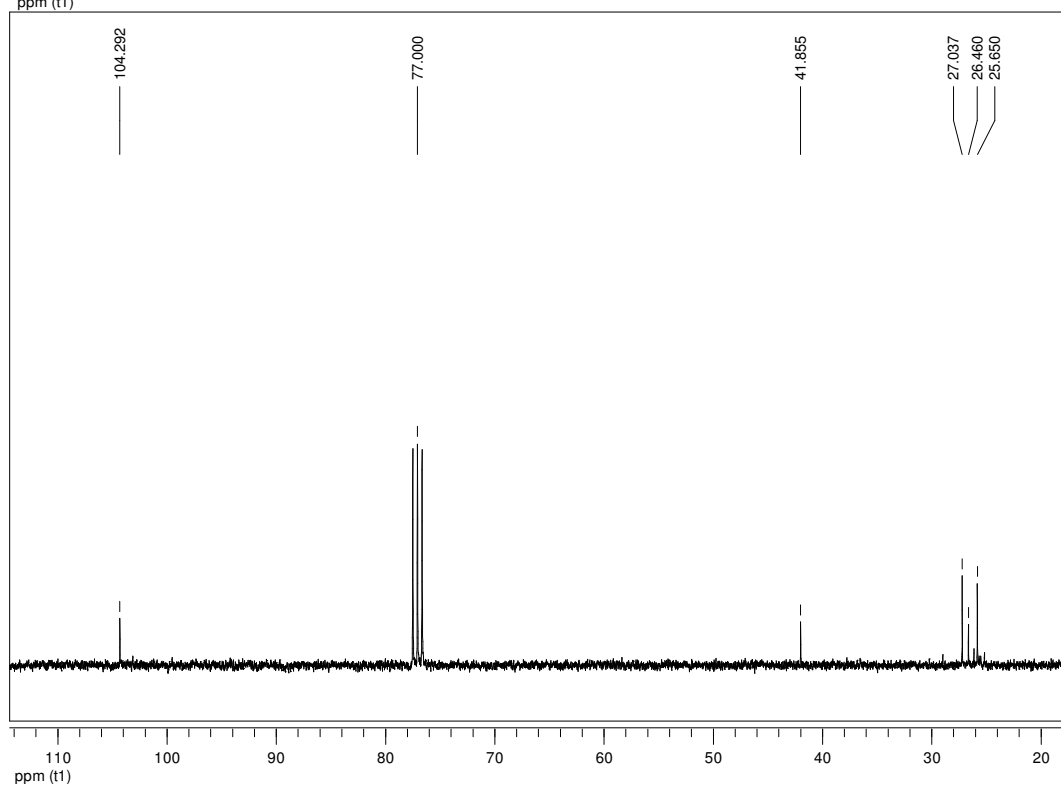
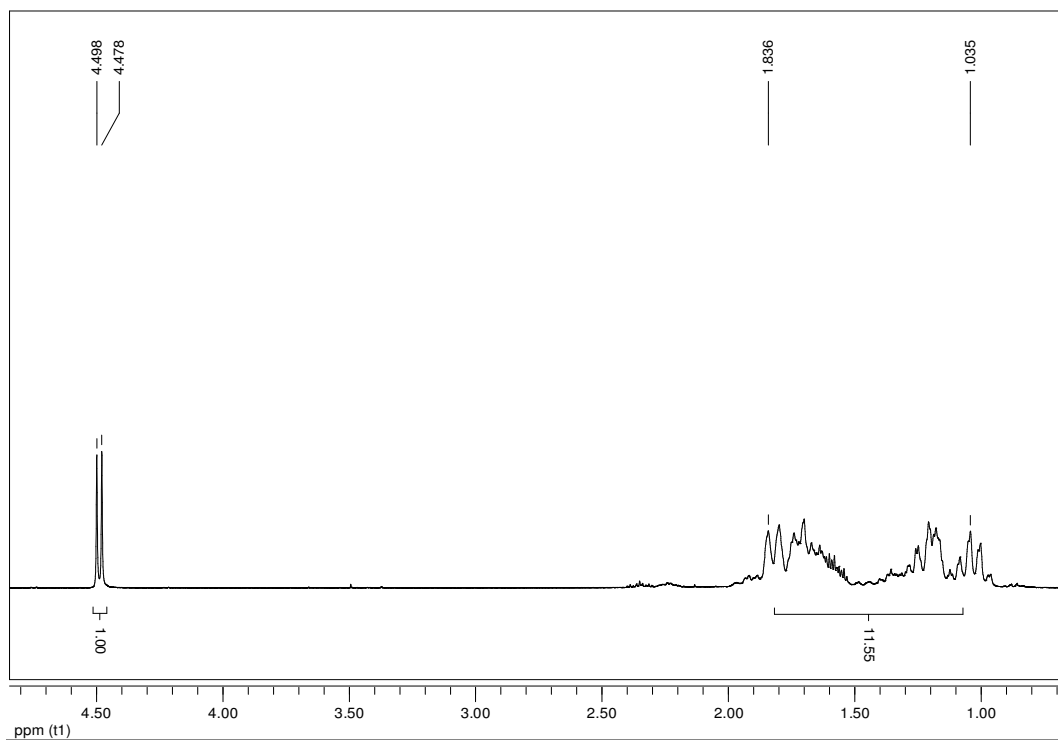
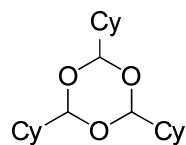
(1*S*,2*S*,3*R*-**144a**)



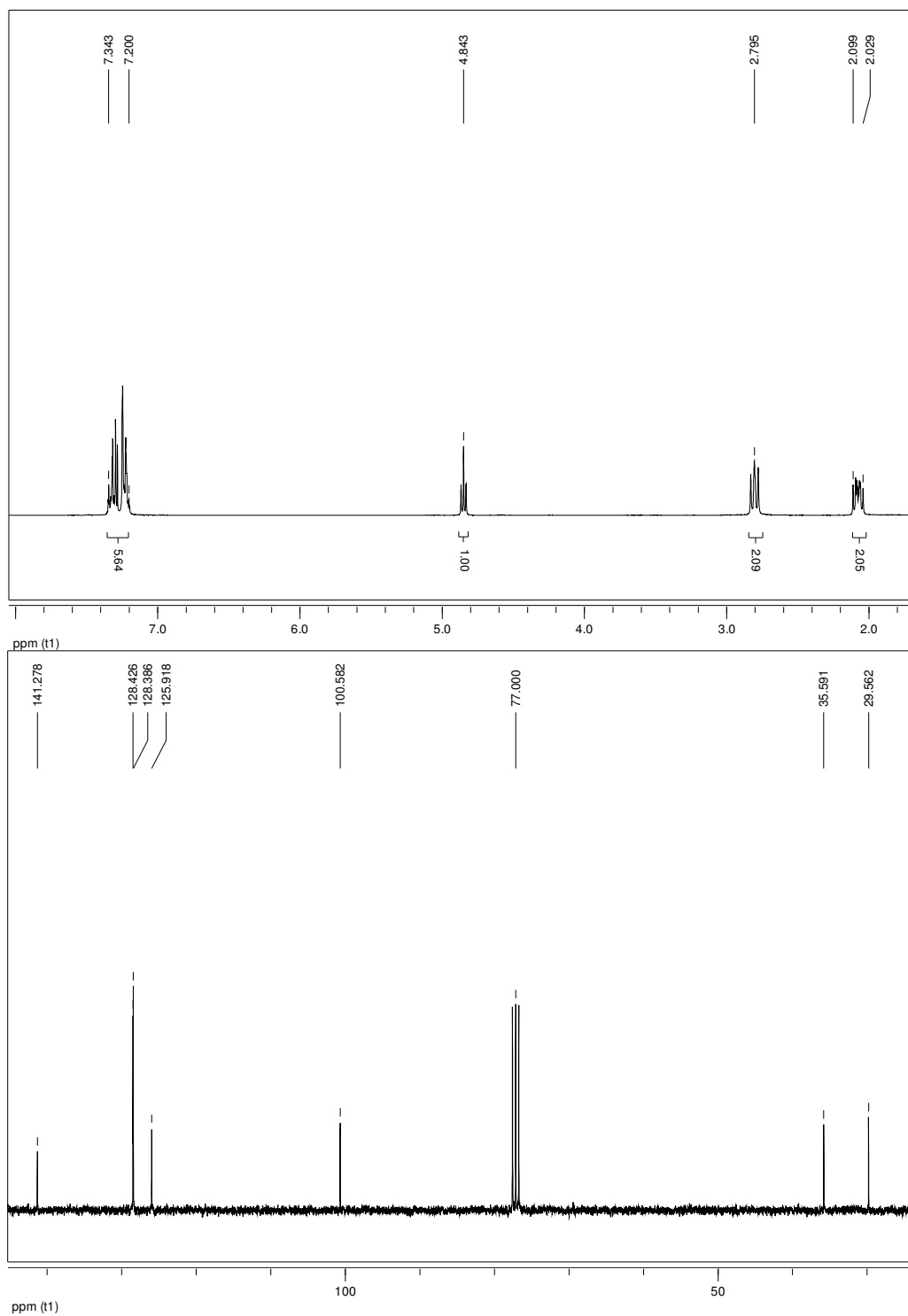
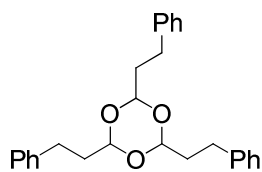
# Spektrenanhang

2,4,6-Triisopropyl-[1,3,5]trioxan (**87**)

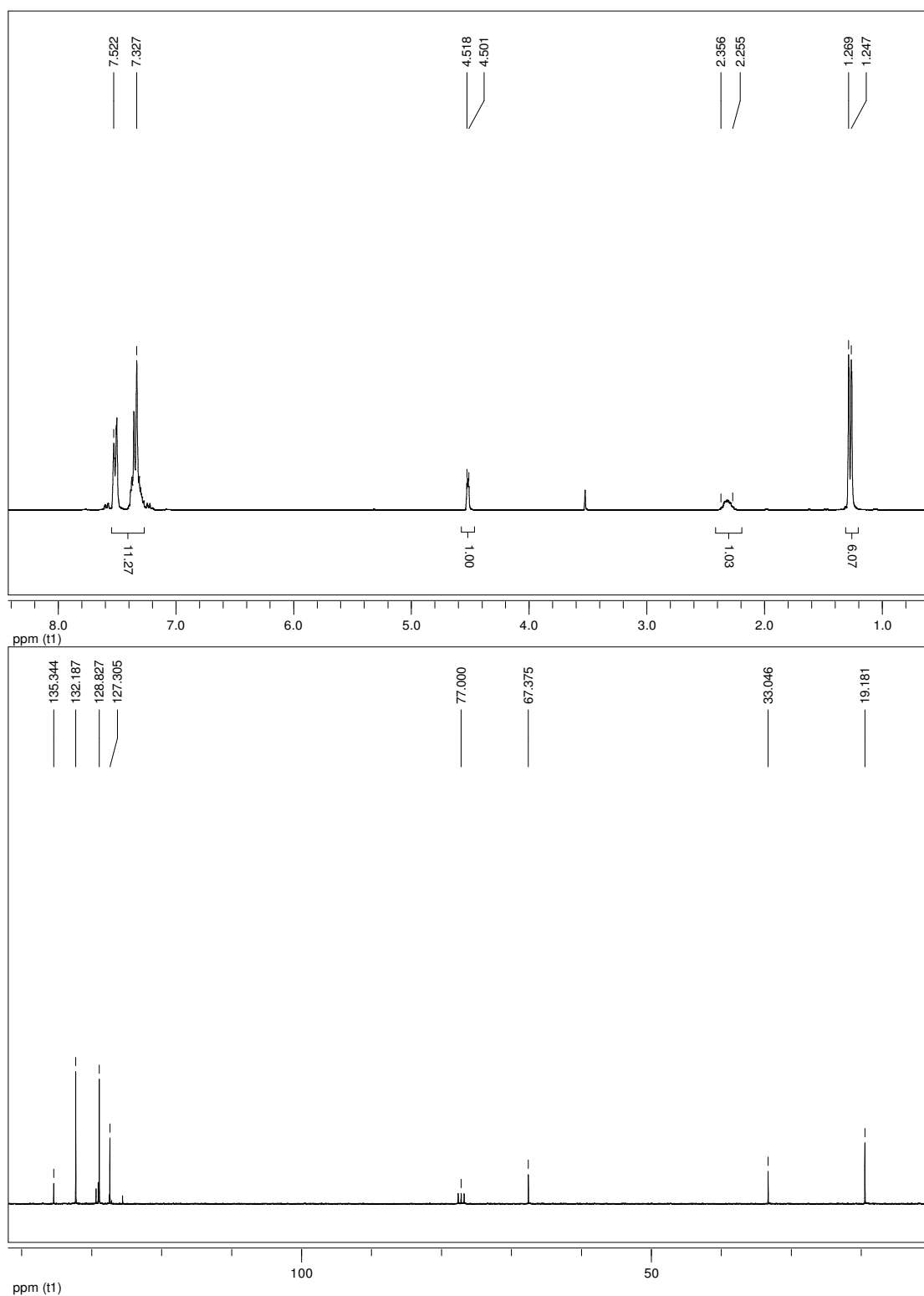
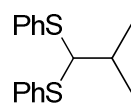


Tricyclohexyl-[1,3,5]trioxan (**88**)


Triphenethyl-[1,3,5]trioxan (**89**)

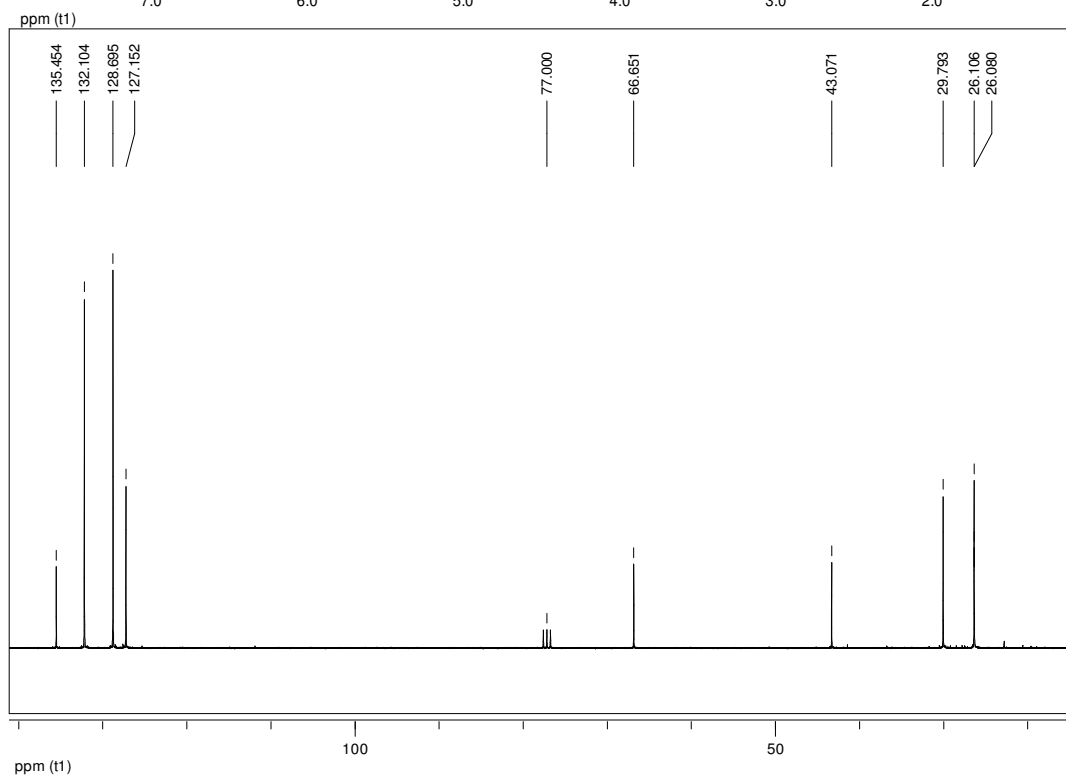
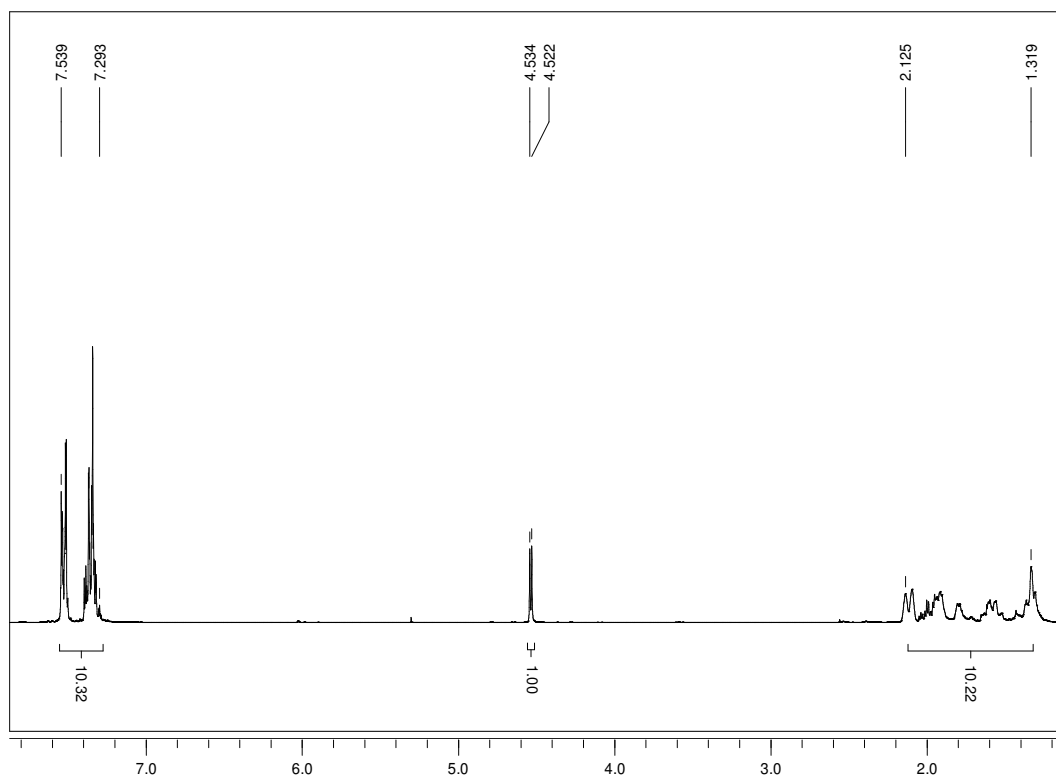
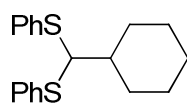


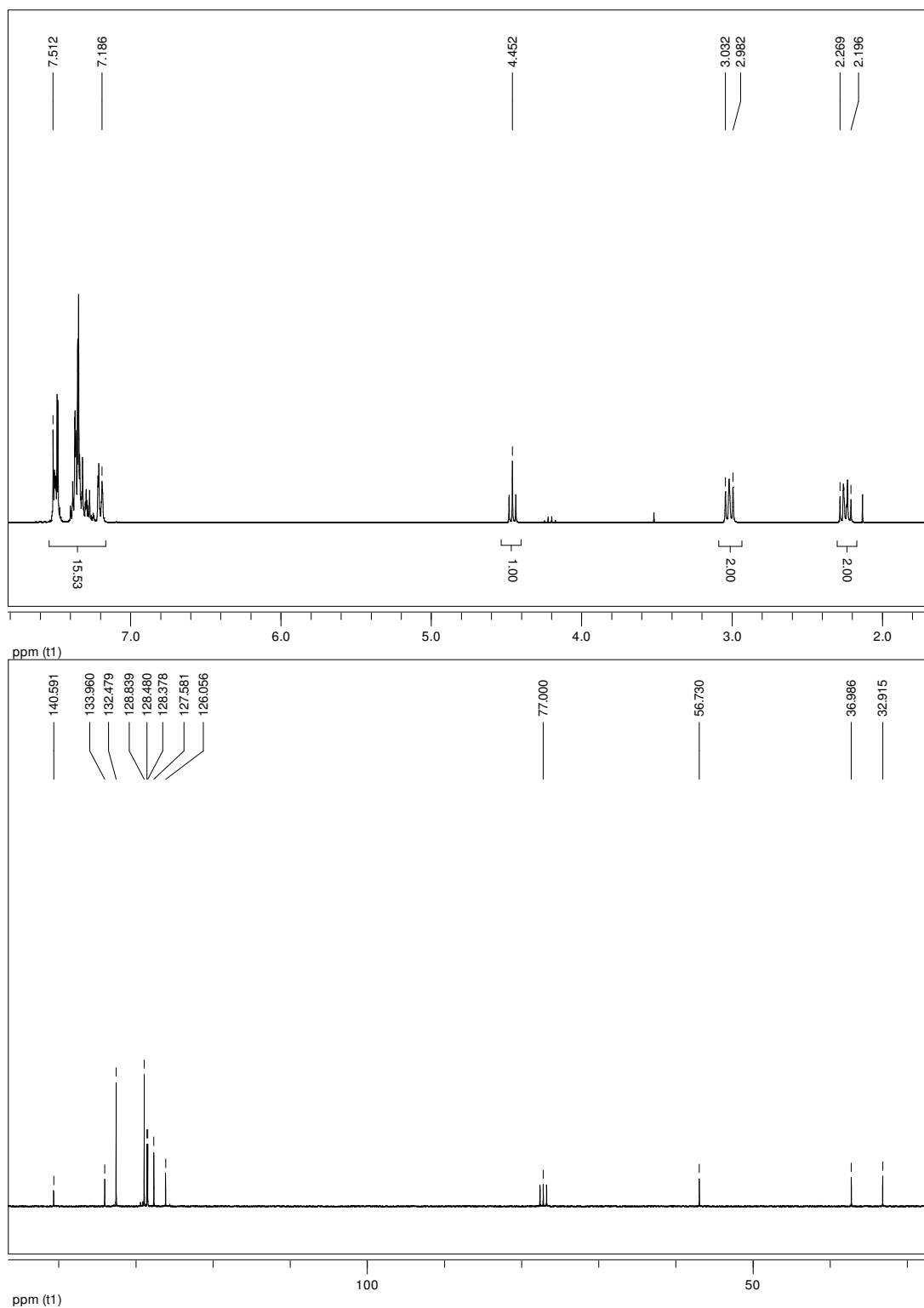
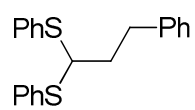


(2-Methylpropan-1,1-diyl)bis(phenylsulfan) (**174a**)


# Spektrenanhang

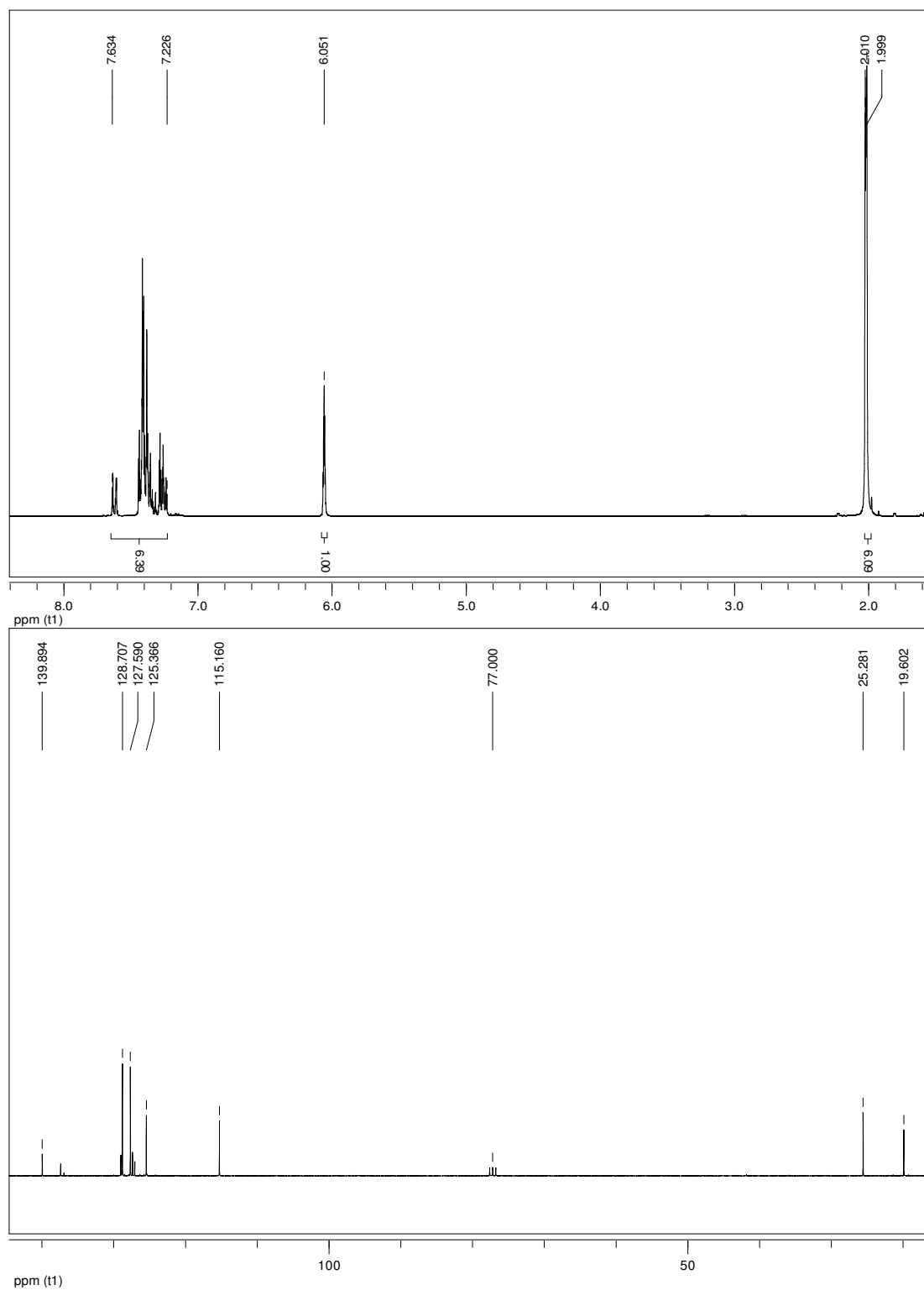
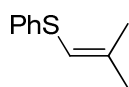
(Cyclohexylmethylen)bis(phenylsulfan) (**174b**)

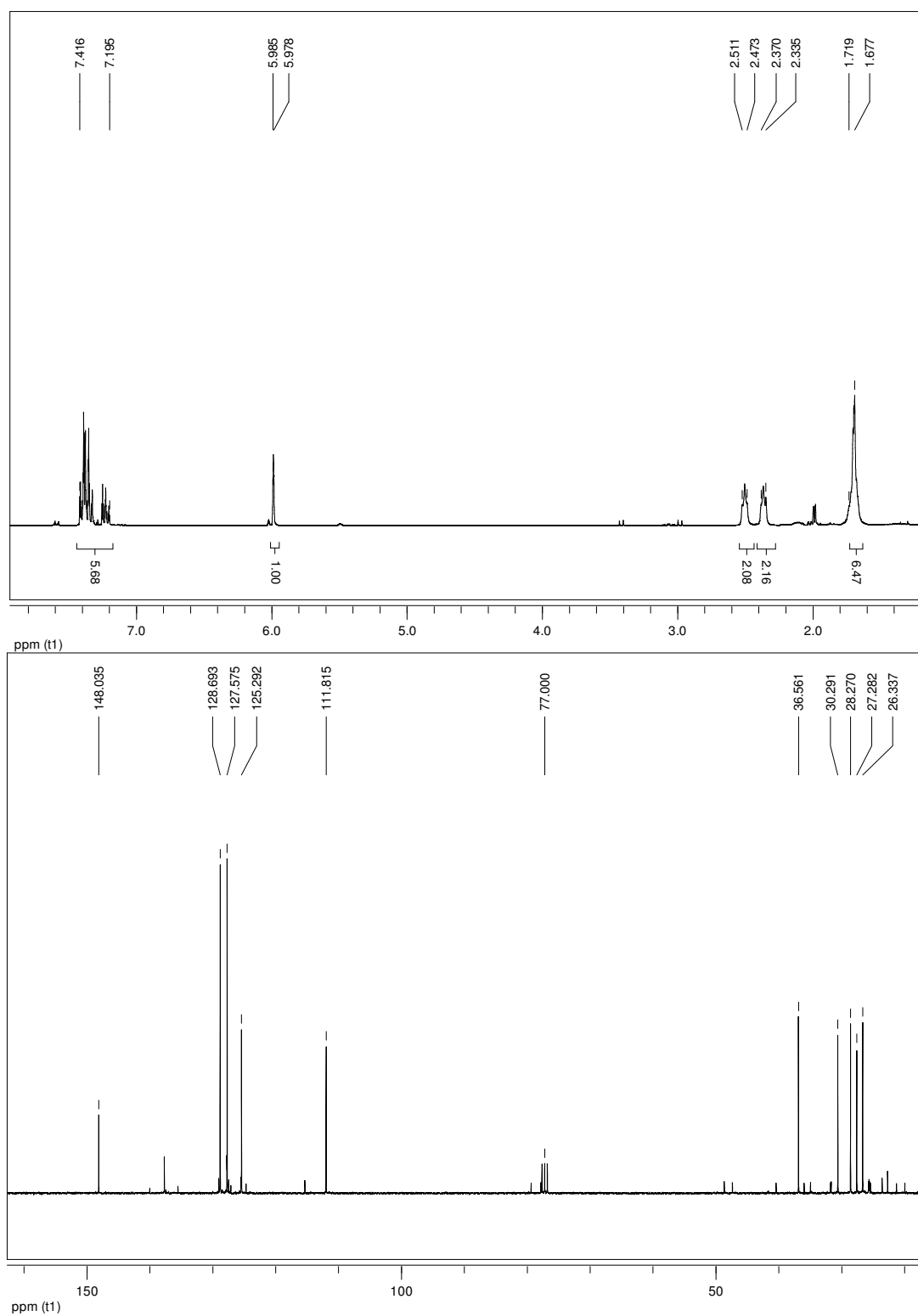
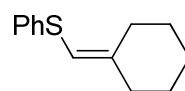


(3-Phenylpropan-1,1-diyl)bis(phenylsulfan) (**174c**)


## Spektrenanhang

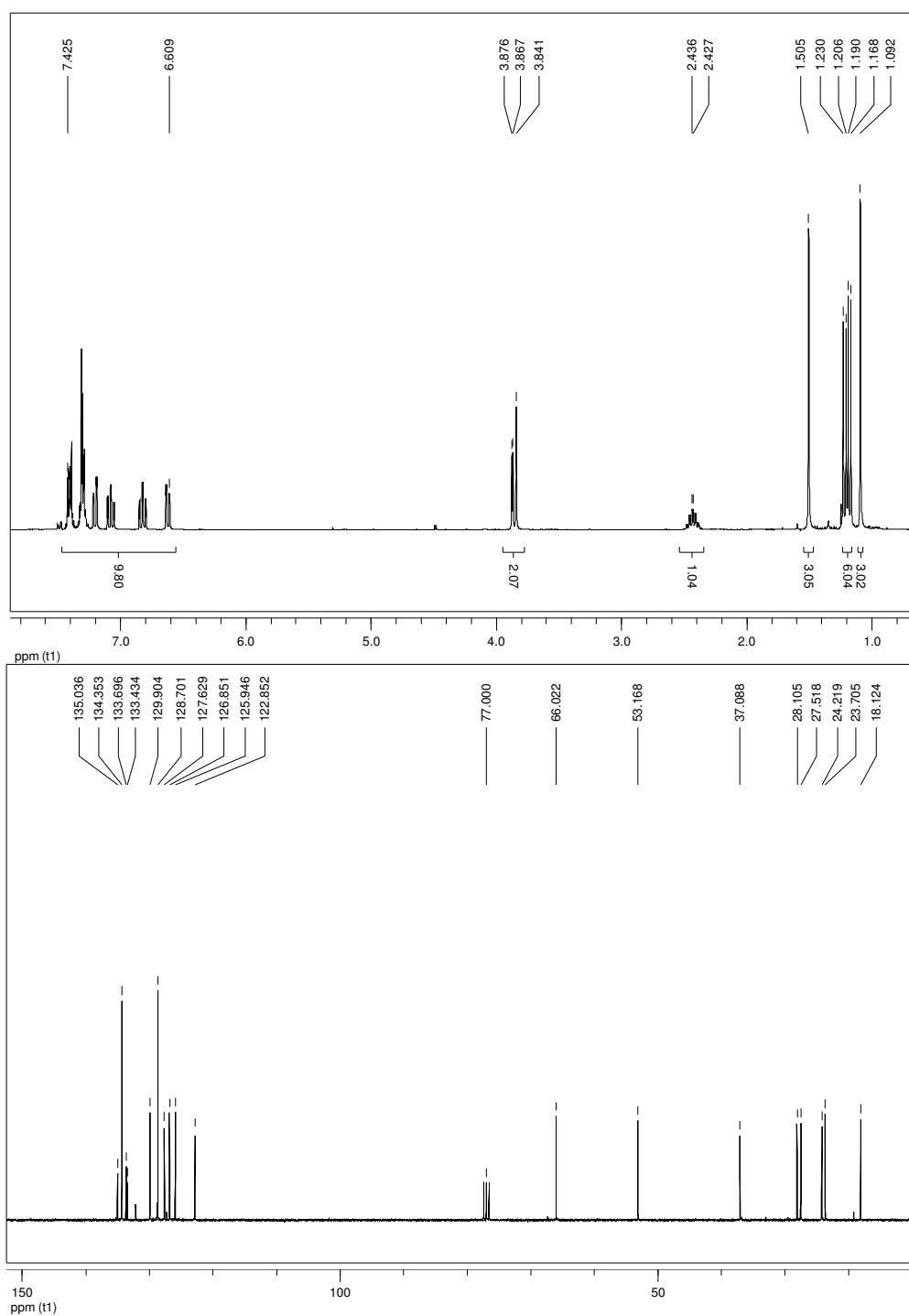
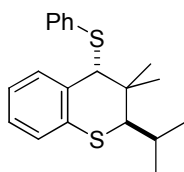
(2-Methylprop-1-enyl)(phenyl)sulfan (**182a**)



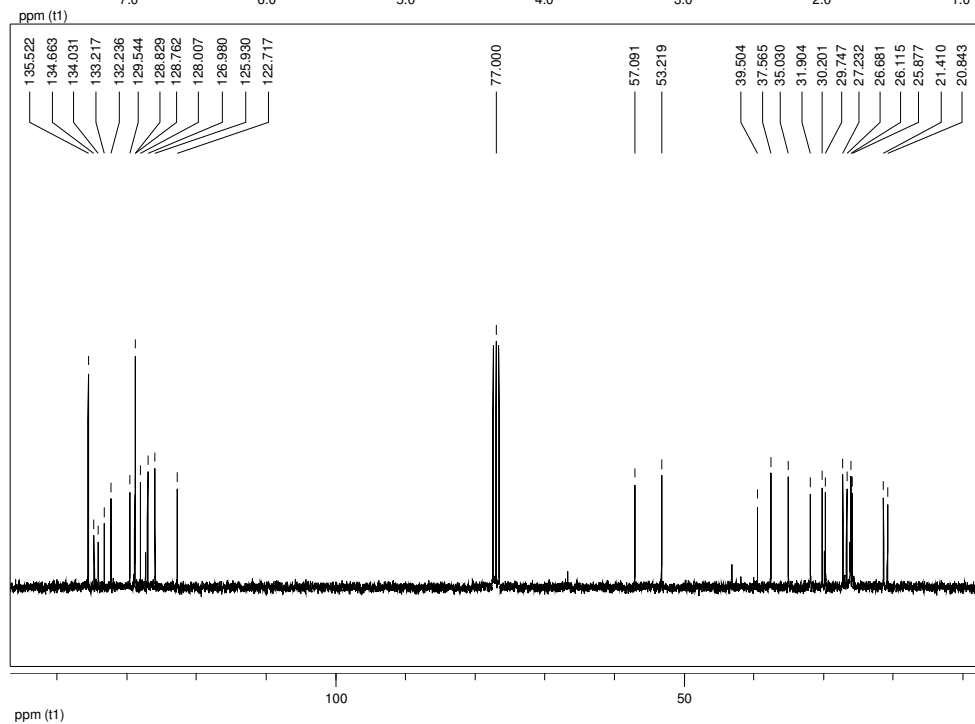
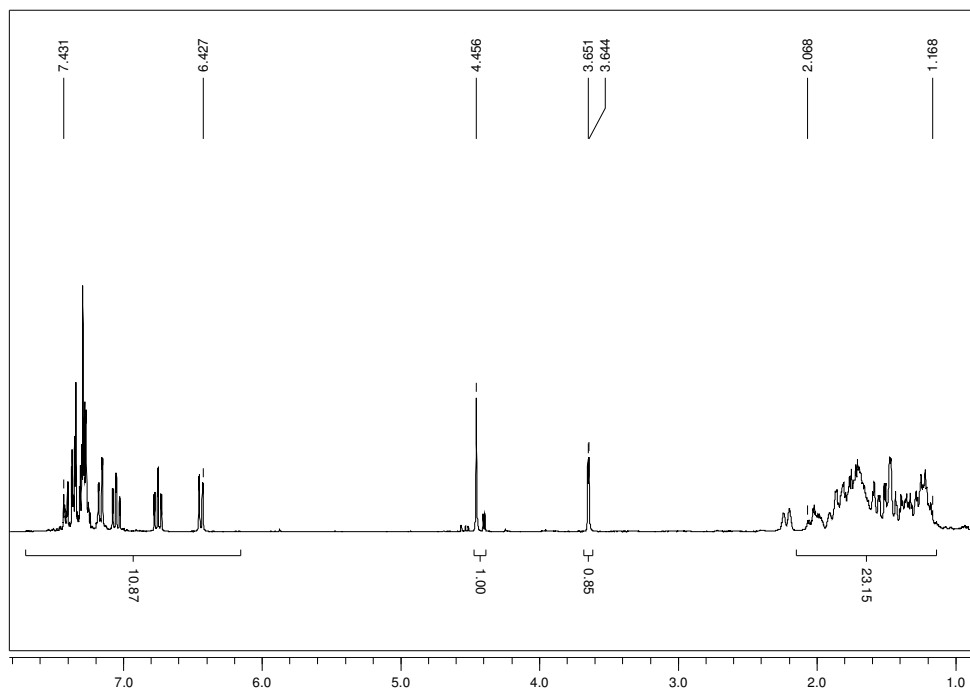
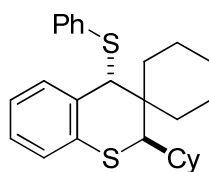
(Cyclohexylidenmethyl)(phenyl)sulfan (**182b**)


# Spektrenanhang

## *rac*-(2*R*,4*R*)-2-Isopropyl-3,3-dimethyl-4-(phenylthio)-thiochroman (**169**)

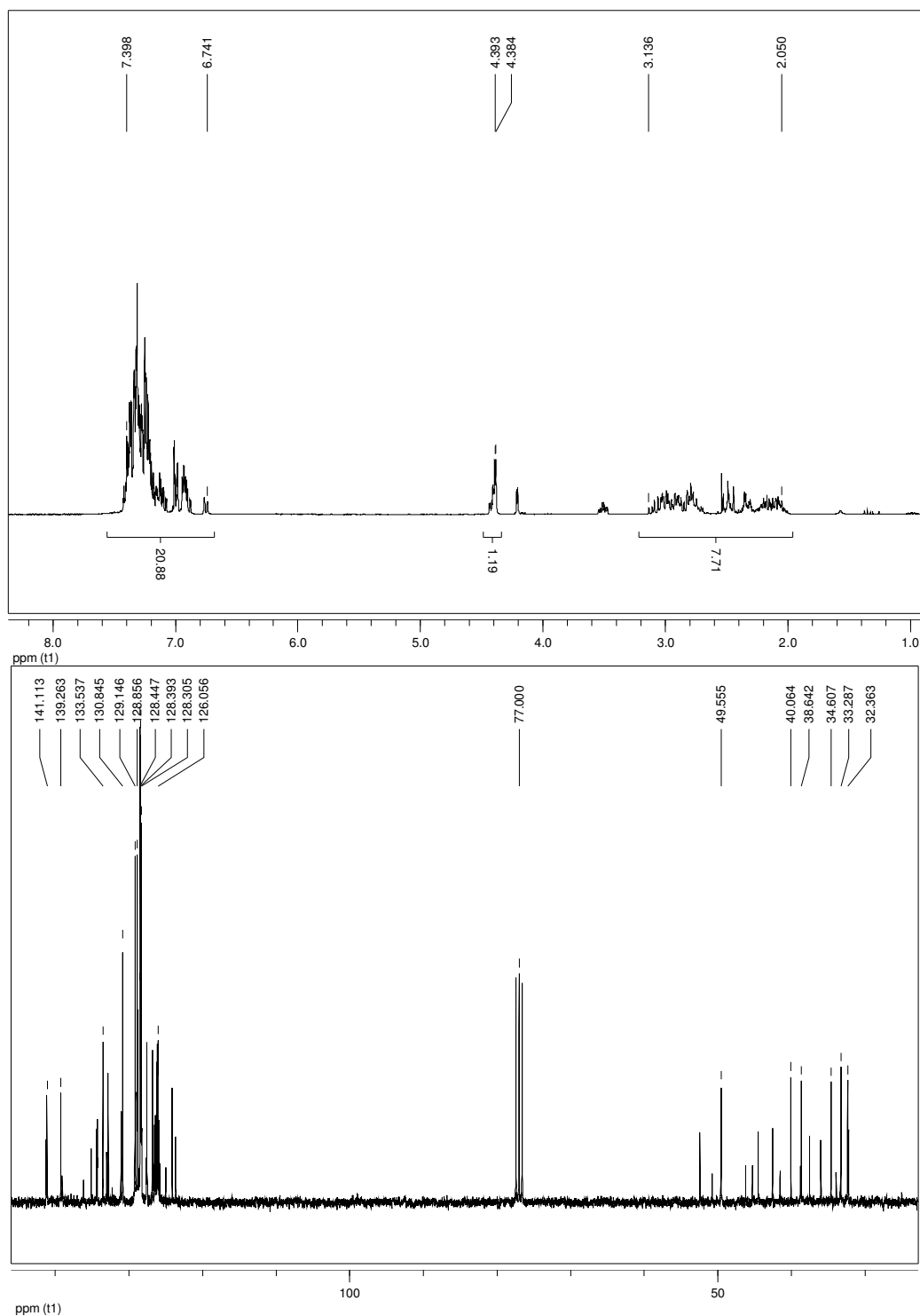
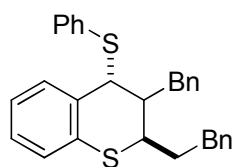


*rac*-(2*R*,4*R*)-2-Cyclohexyl-4-(phenylthio)spiro[cyclohexan-1,3'-thio-chroman]  
(175)



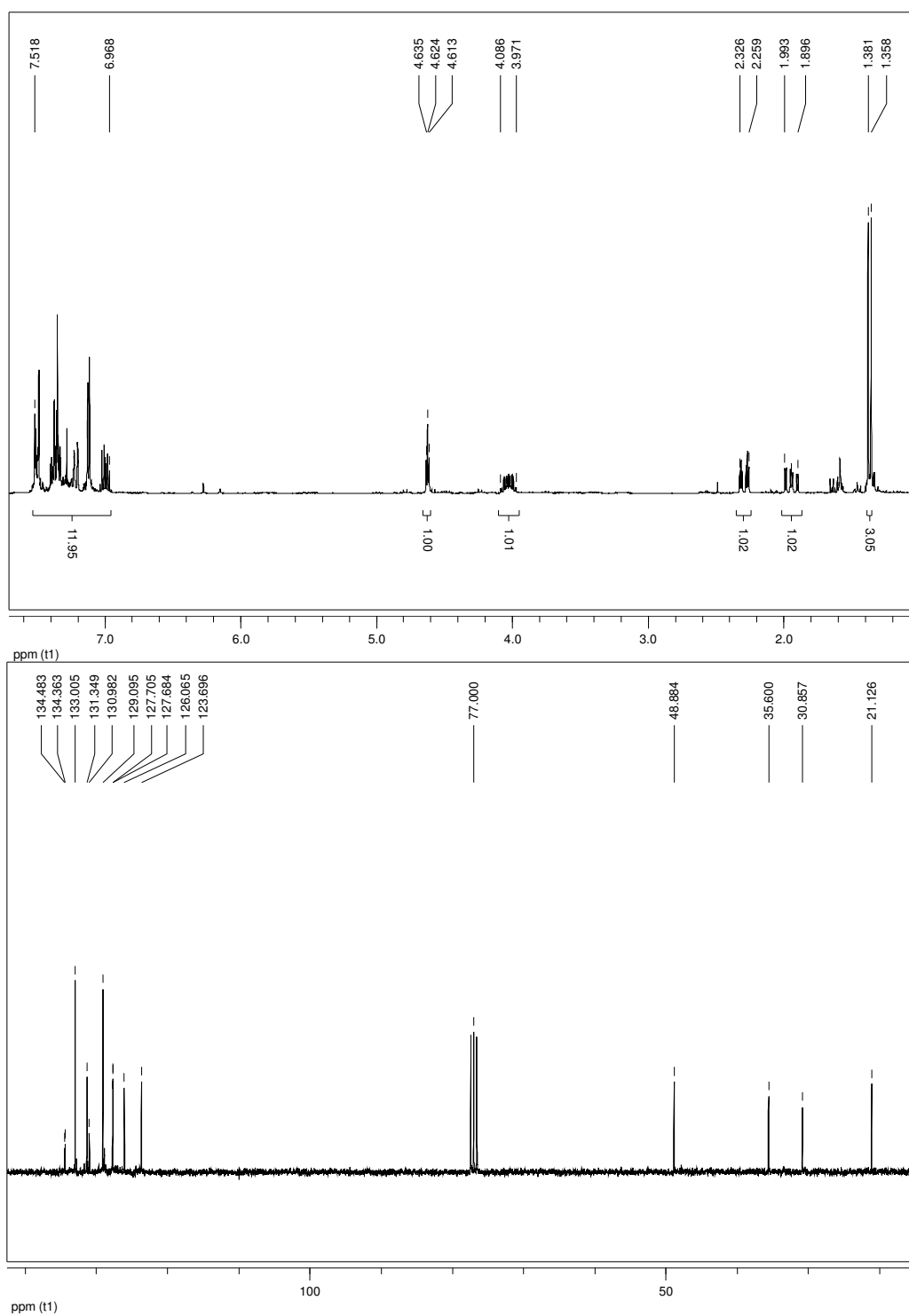
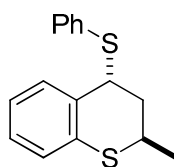
# Spektrenanhang

*rac*-(2*R*,4*R*)-3-Benzyl-2-phenethyl-4-(phenylthio)thiochroman (176)



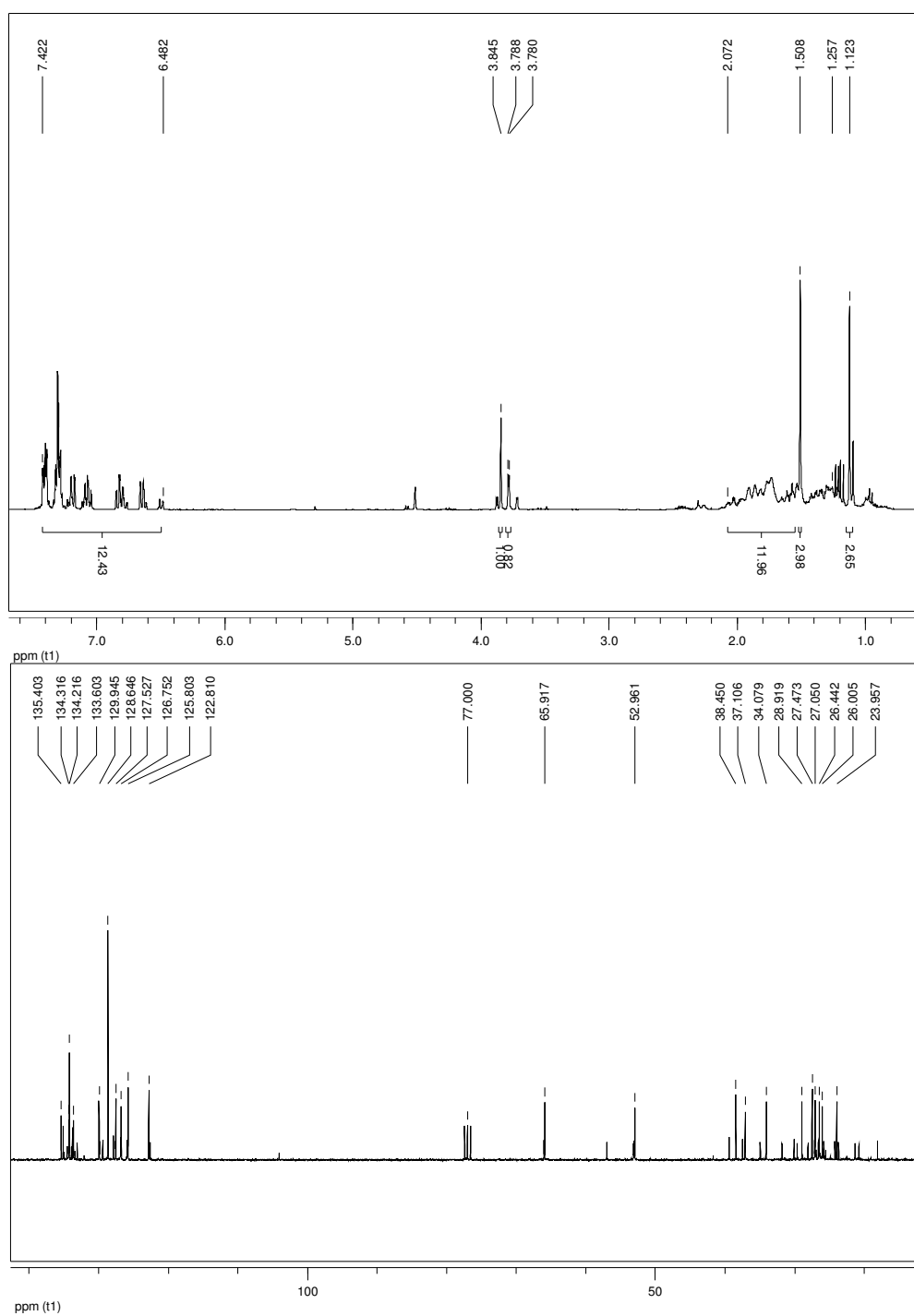
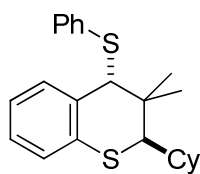


*rac*-(2*R*,4*R*)-2-Methyl-4-(phenylthio)thiochroman (**177**)

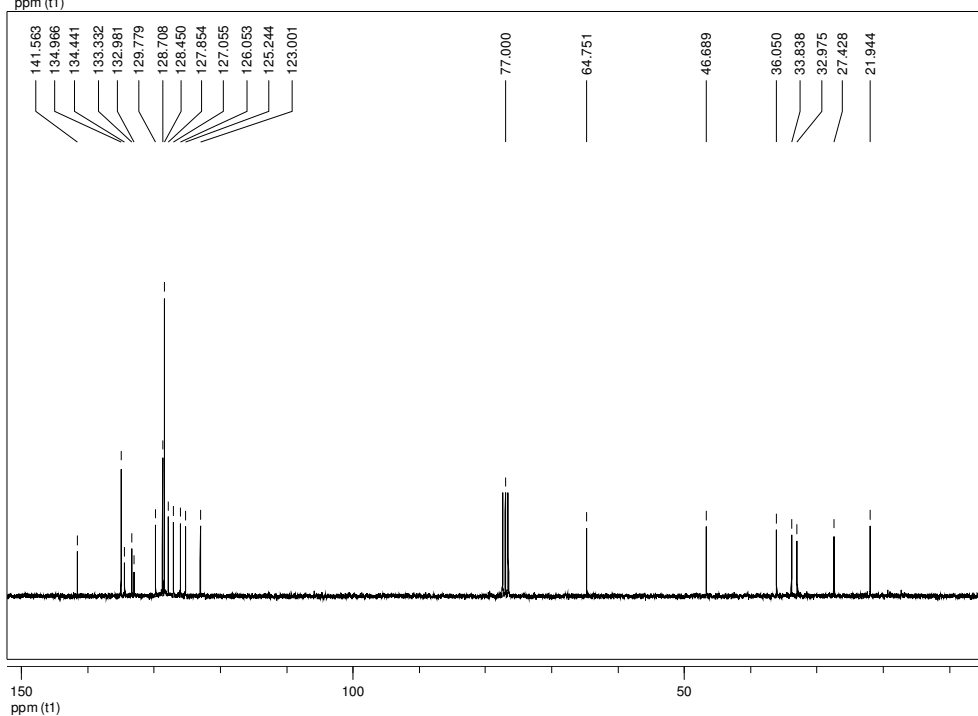
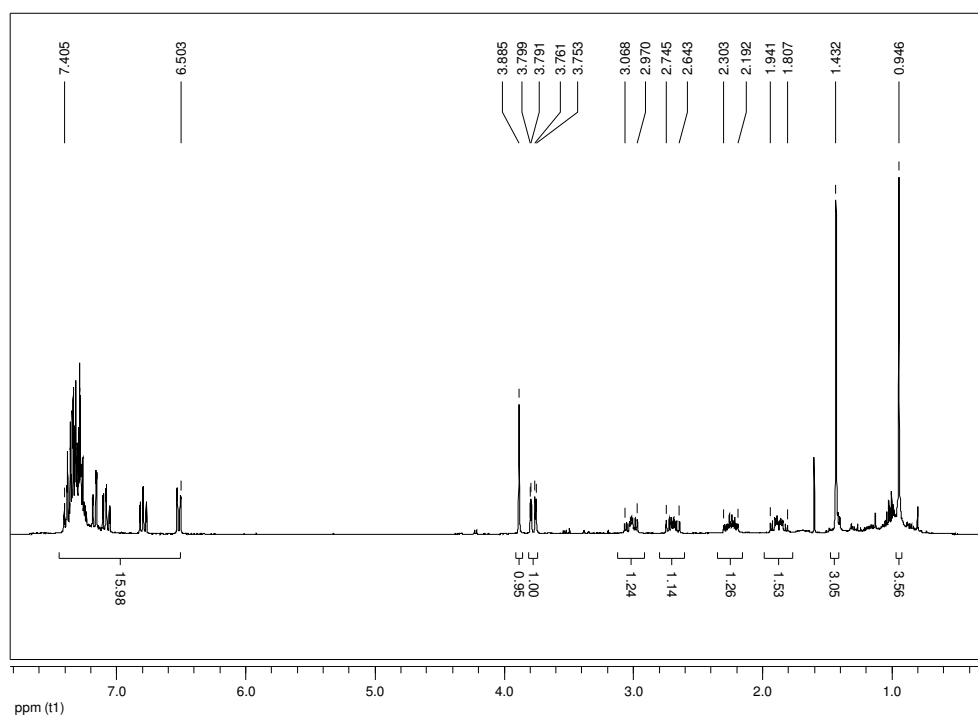
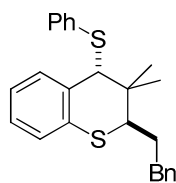


## Spektrenanhang

*rac*-(2*R*,4*R*)-2-Cyclohexyl-3,3-dimethyl-4-(phenylthio)thiochroman (**178**)

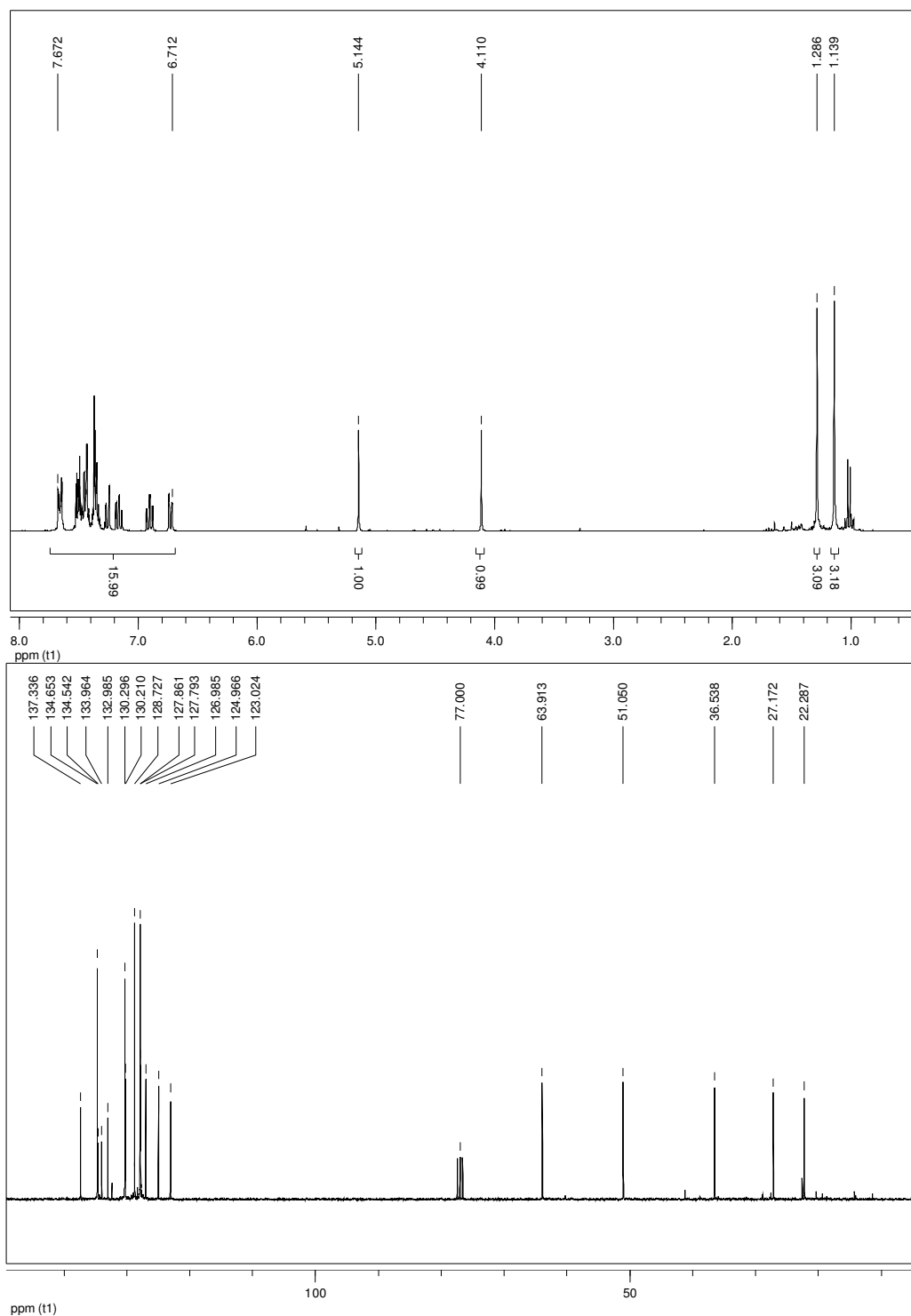
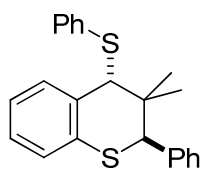


*rac*-(2*R*,4*R*)-3,3-Dimethyl-2-phenethyl-4-(phenylthio)thiochroman (**179**)

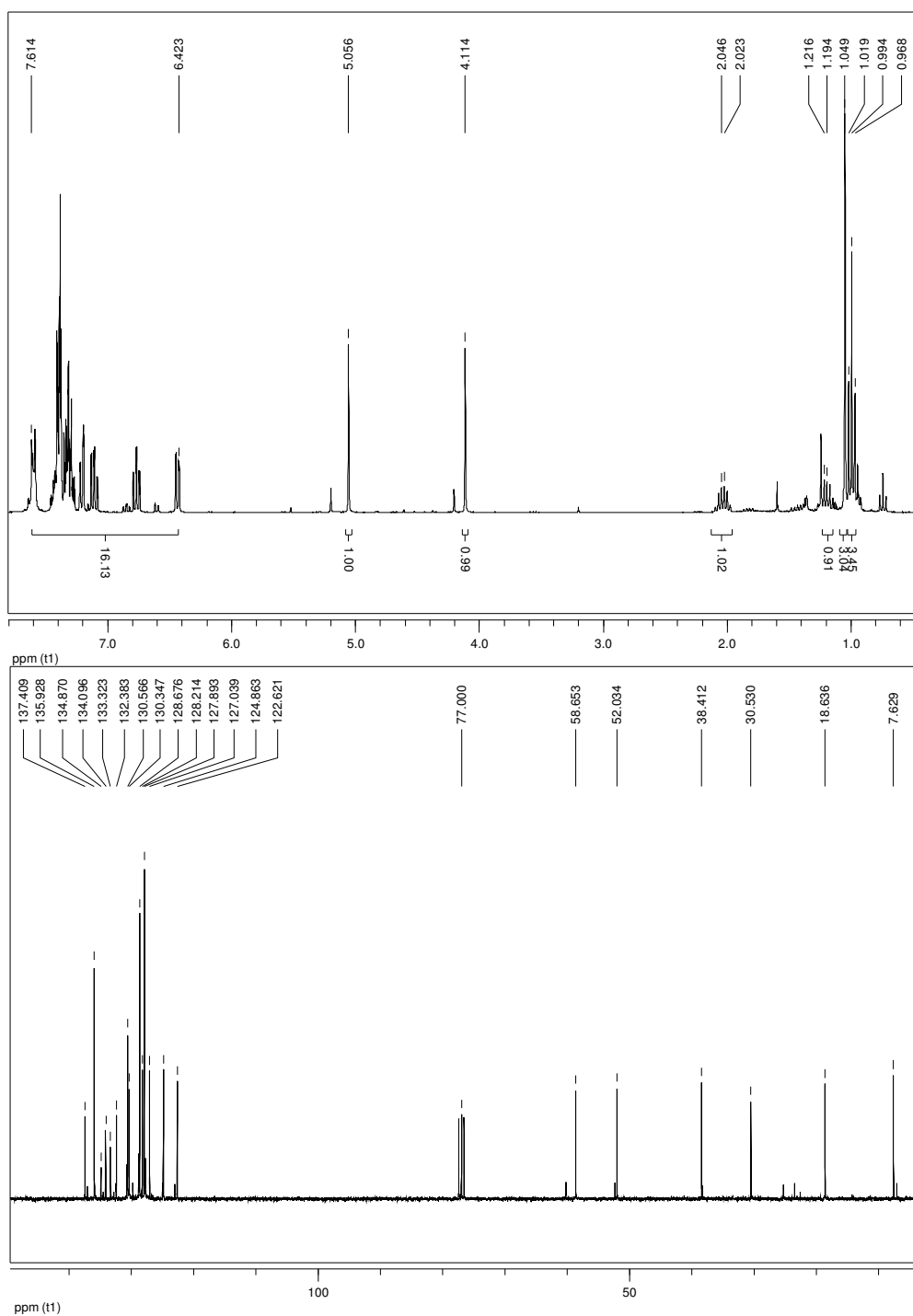
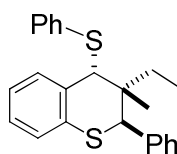


## Spektrenanhang

*rac*-(2*R*,4*R*)-3,3-Dimethyl-2-phenyl-4-(phenylthio)thiochroman (**180**)



*rac*-(2*R*,3*R*,4*R*)-3-Ethyl-3-methyl-2-phenyl-4-(phenylthio)-thiochroman (**181**)



## Spektrenanhang

### Daten Röntgenstrukturanalyse der Verbindung 169

Table 1. Crystal data and structure refinement for AS659-23.

Identification code	d:\x-data\seif2
Empirical formula	C20 H24 S2
Formula weight	328.51
Temperature	180(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/n
Unit cell dimensions	a = 7.214(2) Å    alpha = 90 deg. b = 11.409(3) Å    beta = 98.46(5) deg. c = 21.834(10) Å    gamma = 90 deg.
Volume	1777.5(11) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.228 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.295 mm <sup>-1</sup>
F(000)	704
Crystal size	0.32 x 0.24 x 0.16 mm
Theta range for data collection	2.60 to 25.25 deg.
Limiting indices	-6 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 13, -26 ≤ l ≤ 26
Reflections collected / unique	8425 / 3209 [R(int) = 0.0645]
Completeness to theta = 25.25	99.4 %
Absorption correction	Empirical (SHELXA)
Max. and min. transmission	0.9544 and 0.9116
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3209 / 0 / 202
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.777
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0330, wR2 = 0.0524
R indices (all data)	R1 = 0.0805, wR2 = 0.0591
Largest diff. peak and hole	0.216 and -0.167 e.Å <sup>-3</sup>

Table 2. Atomic coordinates (x 10<sup>4</sup>) and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) for AS659-23. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sub>ij</sub> tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	6042(3)	3317(2)	946(1)	22(1)
C(2)	5649(3)	4395(2)	1340(1)	22(1)
C(3)	7540(3)	4989(2)	1583(1)	24(1)
C(4)	8841(3)	4253(2)	2031(1)	26(1)
C(5)	9990(3)	4788(2)	2524(1)	41(1)

		SEIF2		
C(6)	11238(4)	4160(3)	2929(1)	54(1)
C(7)	11403(4)	2970(3)	2847(1)	54(1)
C(8)	10277(3)	2410(2)	2369(1)	41(1)
C(9)	8972(3)	3049(2)	1962(1)	29(1)
C(10)	4360(3)	2662(2)	577(1)	29(1)
C(11)	3008(4)	2065(2)	956(1)	60(1)
C(12)	5049(4)	1787(2)	129(1)	44(1)
C(13)	4683(3)	4108(2)	1911(1)	31(1)
C(14)	4409(3)	5270(2)	931(1)	34(1)
C(15)	9012(3)	6995(2)	987(1)	21(1)
C(16)	10153(3)	7481(2)	590(1)	29(1)
C(17)	10376(3)	8688(2)	563(1)	33(1)
C(18)	9478(3)	9410(2)	929(1)	31(1)
C(19)	8355(3)	8943(2)	1325(1)	33(1)
C(20)	8117(3)	7735(2)	1356(1)	29(1)
S(1)	7530(1)	2230(1)	1396(1)	42(1)
S(2)	8859(1)	5446(1)	955(1)	32(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for AS659-23.

C(1)-C(10)	1.547(3)
C(1)-C(2)	1.550(2)
C(1)-S(1)	1.828(2)
C(1)-H(1)	1.0000
C(2)-C(14)	1.536(3)
C(2)-C(3)	1.545(3)
C(2)-C(13)	1.549(3)
C(3)-C(4)	1.508(3)
C(3)-S(2)	1.854(2)
C(3)-H(3)	1.0000
C(4)-C(9)	1.386(3)
C(4)-C(5)	1.398(3)
C(5)-C(6)	1.369(3)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.376(4)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.382(3)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-C(9)	1.401(3)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-S(1)	1.762(2)
C(10)-C(11)	1.528(3)
C(10)-C(12)	1.531(3)
C(10)-H(10)	1.0000
C(11)-H(11A)	0.9800
C(11)-H(11B)	0.9800
C(11)-H(11C)	0.9800
C(12)-H(12A)	0.9800
C(12)-H(12B)	0.9800
C(12)-H(12C)	0.9800
C(13)-H(13A)	0.9800
C(13)-H(13B)	0.9800
C(13)-H(13C)	0.9800
C(14)-H(14A)	0.9800
C(14)-H(14B)	0.9800
C(14)-H(14C)	0.9800
C(15)-C(20)	1.389(3)
C(15)-C(16)	1.396(3)
C(15)-S(2)	1.7714(18)
C(16)-C(17)	1.388(3)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.375(3)
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-C(19)	1.377(3)
C(18)-H(18)	0.9500
C(19)-C(20)	1.391(3)

## Spektrenanhang

	SEIF2
C(19)-H(19)	0.9500
C(20)-H(20)	0.9500
C(10)-C(1)-C(2)	118.62(17)
C(10)-C(1)-S(1)	107.79(14)
C(2)-C(1)-S(1)	112.41(13)
C(10)-C(1)-H(1)	105.7
C(2)-C(1)-H(1)	105.7
S(1)-C(1)-H(1)	105.7
C(14)-C(2)-C(3)	108.88(16)
C(14)-C(2)-C(13)	108.24(17)
C(3)-C(2)-C(13)	107.17(15)
C(14)-C(2)-C(1)	109.34(15)
C(3)-C(2)-C(1)	108.30(15)
C(13)-C(2)-C(1)	114.76(15)
C(4)-C(3)-C(2)	114.34(16)
C(4)-C(3)-S(2)	107.35(15)
C(2)-C(3)-S(2)	113.13(12)
C(4)-C(3)-H(3)	107.2
C(2)-C(3)-H(3)	107.2
S(2)-C(3)-H(3)	107.2
C(9)-C(4)-C(5)	118.3(2)
C(9)-C(4)-C(3)	121.82(19)
C(5)-C(4)-C(3)	119.83(19)
C(6)-C(5)-C(4)	121.8(2)
C(6)-C(5)-H(5)	119.1
C(4)-C(5)-H(5)	119.1
C(5)-C(6)-C(7)	119.6(3)
C(5)-C(6)-H(6)	120.2
C(7)-C(6)-H(6)	120.2
C(6)-C(7)-C(8)	120.1(3)
C(6)-C(7)-H(7)	119.9
C(8)-C(7)-H(7)	119.9
C(7)-C(8)-C(9)	120.3(2)
C(7)-C(8)-H(8)	119.9
C(9)-C(8)-H(8)	119.9
C(4)-C(9)-C(8)	119.8(2)
C(4)-C(9)-S(1)	123.96(18)
C(8)-C(9)-S(1)	116.19(17)
C(11)-C(10)-C(12)	110.32(19)
C(11)-C(10)-C(1)	116.58(17)
C(12)-C(10)-C(1)	110.17(18)
C(11)-C(10)-H(10)	106.4
C(12)-C(10)-H(10)	106.4
C(1)-C(10)-H(10)	106.4
C(10)-C(11)-H(11A)	109.5
C(10)-C(11)-H(11B)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(10)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
C(10)-C(12)-H(12A)	109.5
C(10)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(10)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(2)-C(13)-H(13A)	109.5
C(2)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(2)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(2)-C(14)-H(14A)	109.5
C(2)-C(14)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(2)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5



	SEIF2
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
C(20)-C(15)-C(16)	119.06(17)
C(20)-C(15)-S(2)	126.68(15)
C(16)-C(15)-S(2)	114.26(15)
C(17)-C(16)-C(15)	120.19(19)
C(17)-C(16)-H(16)	119.9
C(15)-C(16)-H(16)	119.9
C(18)-C(17)-C(16)	120.17(19)
C(18)-C(17)-H(17)	119.9
C(16)-C(17)-H(17)	119.9
C(17)-C(18)-C(19)	120.26(19)
C(17)-C(18)-H(18)	119.9
C(19)-C(18)-H(18)	119.9
C(18)-C(19)-C(20)	120.16(19)
C(18)-C(19)-H(19)	119.9
C(20)-C(19)-H(19)	119.9
C(15)-C(20)-C(19)	120.16(18)
C(15)-C(20)-H(20)	119.9
C(19)-C(20)-H(20)	119.9
C(9)-S(1)-C(1)	104.86(10)
C(15)-S(2)-C(3)	106.72(9)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for AS659-23. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	17(1)	21(1)	27(1)	3(1)	3(1)	1(1)
C(2)	21(1)	19(1)	26(1)	2(1)	8(1)	1(1)
C(3)	30(1)	19(1)	24(1)	-1(1)	12(1)	-3(1)
C(4)	20(1)	34(1)	26(1)	0(1)	8(1)	-6(1)
C(5)	36(2)	56(2)	30(1)	-8(1)	5(1)	-12(1)
C(6)	37(2)	91(2)	32(1)	-2(1)	-1(1)	-14(2)
C(7)	23(2)	104(2)	34(1)	29(2)	0(1)	3(2)
C(8)	29(2)	51(2)	43(1)	20(1)	6(1)	5(1)
C(9)	19(1)	35(1)	32(1)	7(1)	5(1)	-2(1)
C(10)	25(1)	34(1)	29(1)	2(1)	2(1)	-6(1)
C(11)	50(2)	85(2)	46(2)	-6(1)	8(1)	-43(2)
C(12)	45(2)	35(1)	49(2)	-12(1)	-3(1)	-7(1)
C(13)	30(1)	32(1)	33(1)	-2(1)	11(1)	-5(1)
C(14)	33(2)	30(1)	40(1)	8(1)	8(1)	8(1)
C(15)	19(1)	20(1)	23(1)	1(1)	0(1)	-4(1)
C(16)	27(1)	30(1)	32(1)	2(1)	10(1)	2(1)
C(17)	28(1)	32(1)	43(1)	11(1)	13(1)	-5(1)
C(18)	33(2)	19(1)	40(1)	4(1)	0(1)	-5(1)
C(19)	39(2)	27(1)	33(1)	-5(1)	6(1)	-5(1)
C(20)	34(2)	24(1)	33(1)	-1(1)	13(1)	-6(1)
S(1)	41(1)	20(1)	61(1)	-3(1)	-14(1)	7(1)
S(2)	41(1)	21(1)	40(1)	-2(1)	23(1)	-5(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for AS659-23.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	6792	3621	630	26

## Spektrenanhang

		SEIF2		
H(3)	7253	5714	1808	28
H(5)	9901	5611	2578	49
H(6)	11986	4542	3265	65
H(7)	12293	2534	3120	65
H(8)	10389	1588	2316	49
H(10)	3612	3265	315	35
H(11A)	2311	2662	1150	72
H(11B)	3718	1576	1277	72
H(11C)	2129	1574	682	72
H(12A)	5876	1211	364	53
H(12B)	5739	2205	-158	53
H(12C)	3972	1383	-105	53
H(13A)	5255	3405	2117	37
H(13B)	3345	3968	1776	37
H(13C)	4840	4769	2200	37
H(14A)	3149	4941	821	41
H(14B)	4953	5421	553	41
H(14C)	4335	6005	1158	41
H(16)	10778	6985	337	34
H(17)	11151	9015	291	40
H(18)	9632	10236	908	37
H(19)	7741	9446	1578	39
H(20)	7341	7416	1630	35

Table 6. Torsion angles [deg] for AS659-23.

C(10)-C(1)-C(2)-C(14)	-53.5(2)
S(1)-C(1)-C(2)-C(14)	179.53(14)
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-172.00(15)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	61.02(17)
C(10)-C(1)-C(2)-C(13)	68.3(2)
S(1)-C(1)-C(2)-C(13)	-58.7(2)
C(14)-C(2)-C(3)-C(4)	175.68(16)
C(13)-C(2)-C(3)-C(4)	58.8(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-65.52(19)
C(14)-C(2)-C(3)-S(2)	-61.01(17)
C(13)-C(2)-C(3)-S(2)	-177.88(13)
C(1)-C(2)-C(3)-S(2)	57.79(17)
C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	37.0(3)
S(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-89.4(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-144.57(18)
S(2)-C(3)-C(4)-C(5)	89.06(19)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	0.8(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-177.7(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	1.2(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-1.8(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	0.5(4)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	-2.1(3)
C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	176.33(19)
C(5)-C(4)-C(9)-S(1)	176.07(16)
C(3)-C(4)-C(9)-S(1)	-5.5(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	1.5(3)
C(7)-C(8)-C(9)-S(1)	-176.79(17)
C(2)-C(1)-C(10)-C(11)	-64.0(3)
S(1)-C(1)-C(10)-C(11)	65.1(2)
C(2)-C(1)-C(10)-C(12)	169.29(16)
S(1)-C(1)-C(10)-C(12)	-61.57(18)
C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	-0.3(3)
S(2)-C(15)-C(16)-C(17)	179.16(17)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.1(3)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.1(3)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.2(3)
C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	0.2(3)
S(2)-C(15)-C(20)-C(19)	-179.18(17)
C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	0.0(3)
C(4)-C(9)-S(1)-C(1)	2.4(2)

	SEIF2	
C(8)-C(9)-S(1)-C(1)		-179.31(16)
C(10)-C(1)-S(1)-C(9)		-163.03(13)
C(2)-C(1)-S(1)-C(9)		-30.46(16)
C(20)-C(15)-S(2)-C(3)		-7.5(2)
C(16)-C(15)-S(2)-C(3)		173.03(16)
C(4)-C(3)-S(2)-C(15)		-117.00(14)
C(2)-C(3)-S(2)-C(15)		115.91(14)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for AS659-23 [Å and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
---------	--------	----------	----------	--------

## Spektrenanhang

### Daten Röntgenstrukturanalyse der Verbindung 178

SEIF3  
Table 1. Crystal data and structure refinement for AS748-4.

Identification code	d:\x-data\seif3
Empirical formula	C23 H28 S2
Formula weight	368.57
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C 2
Unit cell dimensions	a = 18.1600(13) Å    alpha = 90 deg. b = 6.6844(4) Å    beta = 91.974(6) deg. c = 15.6914(12) Å    gamma = 90 deg.
Volume	1903.6(2) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.286 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.283 mm <sup>-1</sup>
F(000)	792
Crystal size	0.40 x 0.35 x 0.20 mm
Theta range for data collection	2.24 to 29.18 deg.
Limiting indices	-24 ≤ h ≤ 24, -9 ≤ k ≤ 9, 0 ≤ l ≤ 21
Reflections collected / unique	4795 / 4795 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 29.18	98.4 %
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9456 and 0.8953
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4795 / 1 / 228
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.062
Final R indices [I ≥ 2sigma(I)]	R1 = 0.0293, wR2 = 0.0768
R indices (all data)	R1 = 0.0305, wR2 = 0.0774
Absolute structure parameter	-0.01(5)
Largest diff. peak and hole	0.471 and -0.224 e.Å <sup>-3</sup>

Table 2. Atomic coordinates (x 10<sup>4</sup>) and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) for AS748-4. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sub>ij</sub> tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	3630(1)	4355(2)	3572(1)	12(1)
C(2)	3517(1)	3373(2)	2683(1)	12(1)

		SEIF3		
C(3)	3568(1)	5039(2)	1998(1)	12(1)
C(4)	4310(1)	6052(2)	1983(1)	13(1)
C(5)	4763(1)	6293(2)	2713(1)	14(1)
C(6)	3453(1)	3122(2)	4375(1)	13(1)
C(7)	3489(1)	4499(2)	5161(1)	15(1)
C(8)	3260(1)	3420(3)	5968(1)	19(1)
C(9)	3739(1)	1580(2)	6138(1)	20(1)
C(10)	3710(1)	195(3)	5369(1)	21(1)
C(11)	3918(1)	1246(2)	4547(1)	19(1)
C(12)	4096(1)	1786(2)	2466(1)	15(1)
C(13)	2749(1)	2427(2)	2612(1)	16(1)
C(14)	2210(1)	6769(2)	1273(1)	12(1)
C(15)	2270(1)	5596(2)	543(1)	16(1)
C(16)	1703(1)	5607(3)	-82(1)	17(1)
C(17)	1082(1)	6783(2)	12(1)	18(1)
C(18)	1024(1)	7964(3)	736(1)	20(1)
C(19)	1584(1)	7951(2)	1364(1)	17(1)
C(20)	4546(1)	6828(2)	1210(1)	16(1)
C(21)	5211(1)	7828(2)	1161(1)	19(1)
C(22)	5662(1)	8048(3)	1891(1)	20(1)
C(23)	5441(1)	7284(2)	2659(1)	18(1)
S(1)	4551(1)	5416(1)	3731(1)	16(1)
S(2)	2882(1)	7041(1)	2107(1)	14(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for AS748-4.

C(1)-C(6)	1.5481(19)
C(1)-C(2)	1.5487(19)
C(1)-S(1)	1.8262(15)
C(1)-H(1)	1.0000
C(2)-C(13)	1.533(2)
C(2)-C(12)	1.539(2)
C(2)-C(3)	1.5526(19)
C(3)-C(4)	1.510(2)
C(3)-S(2)	1.8393(14)
C(3)-H(3)	1.0000
C(4)-C(5)	1.396(2)
C(4)-C(20)	1.400(2)
C(5)-C(23)	1.404(2)
C(5)-S(1)	1.7561(15)
C(6)-C(11)	1.530(2)
C(6)-C(7)	1.539(2)
C(6)-H(6)	1.0000
C(7)-C(8)	1.526(2)
C(7)-H(7A)	0.9900
C(7)-H(7B)	0.9900
C(8)-C(9)	1.524(2)
C(8)-H(8A)	0.9900
C(8)-H(8B)	0.9900
C(9)-C(10)	1.521(2)
C(9)-H(9A)	0.9900
C(9)-H(9B)	0.9900
C(10)-C(11)	1.528(2)
C(10)-H(10A)	0.9900
C(10)-H(10B)	0.9900
C(11)-H(11A)	0.9900
C(11)-H(11B)	0.9900
C(12)-H(12A)	0.9800
C(12)-H(12B)	0.9800
C(12)-H(12C)	0.9800
C(13)-H(13A)	0.9800
C(13)-H(13B)	0.9800
C(13)-H(13C)	0.9800
C(14)-C(15)	1.395(2)
C(14)-C(19)	1.396(2)
C(14)-S(2)	1.7686(14)



## Spektrenanhang

	SEIF3
C(15)-C(16)	1.398(2)
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-C(17)	1.386(2)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.391(2)
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-C(19)	1.391(2)
C(18)-H(18)	0.9500
C(19)-H(19)	0.9500
C(20)-C(21)	1.385(2)
C(20)-H(20)	0.9500
C(21)-C(22)	1.394(2)
C(21)-H(21)	0.9500
C(22)-C(23)	1.381(2)
C(22)-H(22)	0.9500
C(23)-H(23)	0.9500
C(6)-C(1)-C(2)	118.89(12)
C(6)-C(1)-S(1)	108.07(10)
C(2)-C(1)-S(1)	112.25(9)
C(6)-C(1)-H(1)	105.5
C(2)-C(1)-H(1)	105.5
S(1)-C(1)-H(1)	105.5
C(13)-C(2)-C(12)	109.02(12)
C(13)-C(2)-C(1)	109.40(11)
C(12)-C(2)-C(1)	114.93(12)
C(13)-C(2)-C(3)	108.67(11)
C(12)-C(2)-C(3)	106.53(11)
C(1)-C(2)-C(3)	108.10(11)
C(4)-C(3)-C(2)	113.96(11)
C(4)-C(3)-S(2)	106.41(9)
C(2)-C(3)-S(2)	113.67(9)
C(4)-C(3)-H(3)	107.5
C(2)-C(3)-H(3)	107.5
S(2)-C(3)-H(3)	107.5
C(5)-C(4)-C(20)	118.60(14)
C(5)-C(4)-C(3)	122.72(13)
C(20)-C(4)-C(3)	118.65(13)
C(4)-C(5)-C(23)	119.89(13)
C(4)-C(5)-S(1)	124.43(11)
C(23)-C(5)-S(1)	115.67(11)
C(11)-C(6)-C(7)	109.96(12)
C(11)-C(6)-C(1)	116.81(12)
C(7)-C(6)-C(1)	109.26(12)
C(11)-C(6)-H(6)	106.8
C(7)-C(6)-H(6)	106.8
C(1)-C(6)-H(6)	106.8
C(8)-C(7)-C(6)	112.14(13)
C(8)-C(7)-H(7A)	109.2
C(6)-C(7)-H(7A)	109.2
C(8)-C(7)-H(7B)	109.2
C(6)-C(7)-H(7B)	109.2
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.9
C(9)-C(8)-C(7)	110.95(13)
C(9)-C(8)-H(8A)	109.5
C(7)-C(8)-H(8A)	109.5
C(9)-C(8)-H(8B)	109.5
C(7)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	108.0
C(10)-C(9)-C(8)	110.35(13)
C(10)-C(9)-H(9A)	109.6
C(8)-C(9)-H(9A)	109.6
C(10)-C(9)-H(9B)	109.6
C(8)-C(9)-H(9B)	109.6
H(9A)-C(9)-H(9B)	108.1
C(9)-C(10)-C(11)	112.78(14)
C(9)-C(10)-H(10A)	109.0
C(11)-C(10)-H(10A)	109.0

	SEIF3
C(9)-C(10)-H(10B)	109.0
C(11)-C(10)-H(10B)	109.0
H(10A)-C(10)-H(10B)	107.8
C(10)-C(11)-C(6)	111.95(13)
C(10)-C(11)-H(11A)	109.2
C(6)-C(11)-H(11A)	109.2
C(10)-C(11)-H(11B)	109.2
C(6)-C(11)-H(11B)	109.2
H(11A)-C(11)-H(11B)	107.9
C(2)-C(12)-H(12A)	109.5
C(2)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(2)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(2)-C(13)-H(13A)	109.5
C(2)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(2)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(15)-C(14)-C(19)	119.30(13)
C(15)-C(14)-S(2)	126.45(11)
C(19)-C(14)-S(2)	114.17(11)
C(14)-C(15)-C(16)	119.76(14)
C(14)-C(15)-H(15)	120.1
C(16)-C(15)-H(15)	120.1
C(17)-C(16)-C(15)	120.72(14)
C(17)-C(16)-H(16)	119.6
C(15)-C(16)-H(16)	119.6
C(16)-C(17)-C(18)	119.56(14)
C(16)-C(17)-H(17)	120.2
C(18)-C(17)-H(17)	120.2
C(17)-C(18)-C(19)	120.12(15)
C(17)-C(18)-H(18)	119.9
C(19)-C(18)-H(18)	119.9
C(18)-C(19)-C(14)	120.55(14)
C(18)-C(19)-H(19)	119.7
C(14)-C(19)-H(19)	119.7
C(21)-C(20)-C(4)	121.38(14)
C(21)-C(20)-H(20)	119.3
C(4)-C(20)-H(20)	119.3
C(20)-C(21)-C(22)	119.61(14)
C(20)-C(21)-H(21)	120.2
C(22)-C(21)-H(21)	120.2
C(23)-C(22)-C(21)	119.91(15)
C(23)-C(22)-H(22)	120.0
C(21)-C(22)-H(22)	120.0
C(22)-C(23)-C(5)	120.59(14)
C(22)-C(23)-H(23)	119.7
C(5)-C(23)-H(23)	119.7
C(5)-S(1)-C(1)	103.58(7)
C(14)-S(2)-C(3)	107.94(7)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for AS748-4. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
C(1)	13(1)	9(1)	13(1)	0(1)	0(1)	1(1)

## Spektrenanhang

			SEIF3			
C(2)	10(1)	10(1)	14(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
C(3)	11(1)	11(1)	13(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
C(4)	12(1)	11(1)	16(1)	0(1)	1(1)	1(1)
C(5)	15(1)	12(1)	15(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
C(6)	14(1)	13(1)	13(1)	2(1)	0(1)	0(1)
C(7)	17(1)	13(1)	15(1)	-1(1)	1(1)	0(1)
C(8)	21(1)	19(1)	17(1)	2(1)	3(1)	1(1)
C(9)	23(1)	20(1)	17(1)	5(1)	1(1)	1(1)
C(10)	27(1)	15(1)	21(1)	6(1)	1(1)	0(1)
C(11)	26(1)	14(1)	17(1)	3(1)	2(1)	5(1)
C(12)	17(1)	12(1)	16(1)	-1(1)	1(1)	3(1)
C(13)	14(1)	13(1)	20(1)	-1(1)	-1(1)	-4(1)
C(14)	12(1)	12(1)	13(1)	3(1)	-1(1)	-1(1)
C(15)	13(1)	17(1)	17(1)	-1(1)	0(1)	3(1)
C(16)	16(1)	18(1)	16(1)	-2(1)	-1(1)	-1(1)
C(17)	13(1)	19(1)	20(1)	4(1)	-3(1)	-1(1)
C(18)	14(1)	22(1)	25(1)	0(1)	-1(1)	4(1)
C(19)	15(1)	17(1)	19(1)	-3(1)	1(1)	3(1)
C(20)	20(1)	14(1)	14(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(21)	22(1)	17(1)	19(1)	2(1)	7(1)	-1(1)
C(22)	18(1)	19(1)	24(1)	1(1)	5(1)	-5(1)
C(23)	15(1)	18(1)	20(1)	-1(1)	-1(1)	-4(1)
S(1)	16(1)	20(1)	13(1)	2(1)	-2(1)	-7(1)
S(2)	15(1)	12(1)	15(1)	-3(1)	-3(1)	4(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for AS748-4.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	3285	5521	3573	14
H(3)	3475	4400	1428	14
H(6)	2930	2668	4301	16
H(7A)	3998	5008	5248	18
H(7B)	3160	5661	5057	18
H(8A)	3307	4344	6459	22
H(8B)	2738	3009	5903	22
H(9A)	4254	2000	6262	24
H(9B)	3562	859	6643	24
H(10A)	3205	-354	5294	25
H(10B)	4050	-941	5477	25
H(11A)	3850	309	4062	23
H(11B)	4446	1623	4588	23
H(12A)	4025	592	2817	23
H(12B)	4591	2327	2582	23
H(12C)	4040	1429	1862	23
H(13A)	2638	2047	2018	23
H(13B)	2382	3394	2797	23
H(13C)	2736	1235	2975	23
H(15)	2695	4792	472	19
H(16)	1743	4800	-577	20
H(17)	699	6781	-416	21
H(18)	602	8781	801	24
H(19)	1539	8753	1860	20
H(20)	4243	6666	709	19
H(21)	5358	8362	632	23
H(22)	6121	8721	1861	24
H(23)	5751	7431	3155	21

Table 6. Torsion angles [deg] for AS748-4.

C(6)-C(1)-C(2)-C(13)	49.74(16)
----------------------	-----------



SEIF3	
S(1)-C(1)-C(2)-C(13)	177.22(9)
C(6)-C(1)-C(2)-C(12)	-73.26(16)
S(1)-C(1)-C(2)-C(12)	54.22(14)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	167.92(12)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-64.60(12)
C(13)-C(2)-C(3)-C(4)	-178.20(11)
C(12)-C(2)-C(3)-C(4)	-60.87(15)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	63.16(14)
C(13)-C(2)-C(3)-S(2)	59.64(13)
C(12)-C(2)-C(3)-S(2)	176.97(10)
C(1)-C(2)-C(3)-S(2)	-59.00(13)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-31.20(18)
S(2)-C(3)-C(4)-C(5)	94.87(14)
C(2)-C(3)-C(4)-C(20)	150.50(13)
S(2)-C(3)-C(4)-C(20)	-83.43(14)
C(20)-C(4)-C(5)-C(23)	-0.5(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(23)	-178.76(14)
C(20)-C(4)-C(5)-S(1)	179.93(12)
C(3)-C(4)-C(5)-S(1)	1.6(2)
C(2)-C(1)-C(6)-C(11)	63.25(17)
S(1)-C(1)-C(6)-C(11)	-66.16(15)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	-171.18(12)
S(1)-C(1)-C(6)-C(7)	59.41(13)
C(11)-C(6)-C(7)-C(8)	-55.16(16)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	175.41(13)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	57.22(17)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-55.85(18)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	54.85(18)
C(9)-C(10)-C(11)-C(6)	-54.21(19)
C(7)-C(6)-C(11)-C(10)	53.01(17)
C(1)-C(6)-C(11)-C(10)	178.23(13)
C(19)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.4(2)
S(2)-C(14)-C(15)-C(16)	-176.97(12)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	0.4(2)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.1(2)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.5(2)
C(17)-C(18)-C(19)-C(14)	0.5(3)
C(15)-C(14)-C(19)-C(18)	0.0(2)
S(2)-C(14)-C(19)-C(18)	176.93(13)
C(5)-C(4)-C(20)-C(21)	-0.4(2)
C(3)-C(4)-C(20)-C(21)	177.97(14)
C(4)-C(20)-C(21)-C(22)	0.9(2)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-0.6(3)
C(21)-C(22)-C(23)-C(5)	-0.3(3)
C(4)-C(5)-C(23)-C(22)	0.8(2)
S(1)-C(5)-C(23)-C(22)	-179.55(13)
C(4)-C(5)-S(1)-C(1)	-3.25(15)
C(23)-C(5)-S(1)-C(1)	177.13(12)
C(6)-C(1)-S(1)-C(5)	167.68(10)
C(2)-C(1)-S(1)-C(5)	34.64(12)
C(15)-C(14)-S(2)-C(3)	-14.58(15)
C(19)-C(14)-S(2)-C(3)	168.71(11)
C(4)-C(3)-S(2)-C(14)	126.41(9)
C(2)-C(3)-S(2)-C(14)	-107.34(10)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for AS748-4 [A and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
---------	--------	----------	----------	--------

## Daten Röntgenstrukturanalyse der Verbindung 180

SEIF5	
Table 1. Crystal data and structure refinement for AS1159-11.	
Identification code	d:\x-data\seif5
Empirical formula	C23 H22 S2
Formula weight	362.53
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 7.9928(5) Å    alpha = 93.640(7) deg.
deg.	b = 10.3769(7) Å    beta = 94.924(7)
deg.	c = 23.776(2) Å    gamma = 106.935(5)
Volume	1871.4(2) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.287 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.287 mm <sup>-1</sup>
F(000)	768
Crystal size	0.55 x 0.50 x 0.45 mm
Theta range for data collection	3.34 to 30.54 deg.
Limiting indices	-11<=h<=11, -14<=k<=14, -33<=l<=33
Reflections collected / unique	40067 / 11367 [R(int) = 0.1208]
Completeness to theta = 30.54	99.1 %
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.8817 and 0.8582
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	11367 / 0 / 628
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.027
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0396, wR2 = 0.0922
R indices (all data)	R1 = 0.0496, wR2 = 0.0964
Extinction coefficient	0.0020(6)
Largest diff. peak and hole	0.517 and -0.446 e.Å <sup>-3</sup>

Table 2. Atomic coordinates (x 10<sup>4</sup>) and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) for AS1159-11. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sub>ij</sub> tensor.

x	y	z	U(eq)
---	---	---	-------

		SEIF5		
C(1)	7283(2)	5811(1)	3676(1)	13(1)
C(2)	8749(2)	5103(1)	3683(1)	12(1)
C(3)	10564(2)	6167(1)	3688(1)	13(1)
C(4)	11122(2)	7089(1)	4224(1)	13(1)
C(5)	12872(2)	7477(1)	4463(1)	17(1)
C(6)	13443(2)	8393(1)	4940(1)	20(1)
C(7)	12251(2)	8920(1)	5191(1)	21(1)
C(8)	10486(2)	8503(1)	4973(1)	18(1)
C(9)	9922(2)	7597(1)	4489(1)	14(1)
C(10)	5459(2)	4830(1)	3677(1)	14(1)
C(11)	4430(2)	4353(1)	3158(1)	17(1)
C(12)	2810(2)	3372(1)	3134(1)	20(1)
C(13)	2185(2)	2871(1)	3627(1)	22(1)
C(14)	3175(2)	3355(1)	4145(1)	22(1)
C(15)	4807(2)	4331(1)	4171(1)	17(1)
C(16)	8814(2)	4315(1)	4208(1)	15(1)
C(17)	8393(2)	4121(1)	3148(1)	16(1)
C(18)	12724(2)	8287(1)	3173(1)	15(1)
C(19)	13061(2)	9584(1)	3435(1)	17(1)
C(20)	14770(2)	10456(1)	3508(1)	19(1)
C(21)	16137(2)	10023(1)	3326(1)	20(1)
C(22)	15803(2)	8729(2)	3067(1)	21(1)
C(23)	14097(2)	7861(1)	2984(1)	19(1)
C(24)	6887(2)	1722(1)	1302(1)	13(1)
C(25)	4929(2)	1233(1)	1412(1)	14(1)
C(26)	3947(2)	2127(1)	1112(1)	16(1)
C(27)	4516(2)	3578(1)	1353(1)	17(1)
C(28)	3286(2)	4291(2)	1387(1)	22(1)
C(29)	3785(2)	5647(2)	1583(1)	26(1)
C(30)	5548(2)	6320(2)	1752(1)	24(1)
C(31)	6791(2)	5626(1)	1737(1)	19(1)
C(32)	6283(2)	4258(1)	1539(1)	16(1)
C(33)	7991(2)	879(1)	1541(1)	13(1)
C(34)	8711(2)	1051(1)	2106(1)	15(1)
C(35)	9667(2)	213(1)	2306(1)	16(1)
C(36)	9925(2)	-795(1)	1944(1)	17(1)
C(37)	9215(2)	-975(1)	1380(1)	17(1)
C(38)	8260(2)	-142(1)	1182(1)	14(1)
C(39)	4679(2)	1329(1)	2044(1)	17(1)
C(40)	4137(2)	-245(1)	1167(1)	20(1)
C(41)	2343(2)	2564(1)	81(1)	14(1)
C(42)	2590(2)	3697(1)	-223(1)	20(1)
C(43)	1135(2)	4069(1)	-436(1)	25(1)
C(44)	-540(2)	3323(2)	-350(1)	27(1)
C(45)	-788(2)	2188(2)	-51(1)	23(1)
C(46)	645(2)	1808(1)	163(1)	17(1)
S(1)	7659(1)	7157(1)	4250(1)	17(1)
S(2)	10538(1)	7181(1)	3071(1)	18(1)
S(3)	7979(1)	3488(1)	1557(1)	16(1)
S(4)	4182(1)	2062(1)	340(1)	22(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for AS1159-11.

C(1)-C(10)	1.5166(16)
C(1)-C(2)	1.5529(16)
C(1)-S(1)	1.8297(13)
C(1)-H(1)	0.983(18)
C(2)-C(17)	1.5301(17)
C(2)-C(16)	1.5384(16)
C(2)-C(3)	1.5450(16)
C(3)-C(4)	1.4955(17)
C(3)-S(2)	1.8603(11)
C(3)-H(3)	0.982(17)
C(4)-C(5)	1.3955(16)
C(4)-C(9)	1.3975(18)
C(5)-C(6)	1.3861(19)



## Spektrenanhang

	SEIF5
C(5)-H(5)	0.98(2)
C(6)-C(7)	1.386(2)
C(6)-H(6)	0.977(19)
C(7)-C(8)	1.3913(18)
C(7)-H(7)	0.995(19)
C(8)-C(9)	1.3917(17)
C(8)-H(8)	0.96(2)
C(9)-S(1)	1.7648(12)
C(10)-C(15)	1.3930(17)
C(10)-C(11)	1.3985(16)
C(11)-C(12)	1.3885(18)
C(11)-H(11)	0.983(19)
C(12)-C(13)	1.386(2)
C(12)-H(12)	0.990(19)
C(13)-C(14)	1.385(2)
C(13)-H(13)	0.99(2)
C(14)-C(15)	1.3924(18)
C(14)-H(14)	0.96(2)
C(15)-H(15)	0.967(17)
C(16)-H(16A)	0.95(2)
C(16)-H(16B)	0.96(2)
C(16)-H(16C)	0.966(19)
C(17)-H(17A)	1.005(19)
C(17)-H(17B)	0.964(18)
C(17)-H(17C)	0.98(2)
C(18)-C(19)	1.3874(18)
C(18)-C(23)	1.3939(18)
C(18)-S(2)	1.7756(12)
C(19)-C(20)	1.3906(18)
C(19)-H(19)	1.008(19)
C(20)-C(21)	1.387(2)
C(20)-H(20)	0.95(2)
C(21)-C(22)	1.382(2)
C(21)-H(21)	0.977(19)
C(22)-C(23)	1.3876(19)
C(22)-H(22)	0.95(2)
C(23)-H(23)	0.94(2)
C(24)-C(33)	1.5146(15)
C(24)-C(25)	1.5488(17)
C(24)-S(3)	1.8231(13)
C(24)-H(24)	0.954(17)
C(25)-C(40)	1.5326(18)
C(25)-C(39)	1.5336(18)
C(25)-C(26)	1.5478(16)
C(26)-C(27)	1.4990(18)
C(26)-S(4)	1.8596(13)
C(26)-H(26)	0.934(18)
C(27)-C(28)	1.3970(17)
C(27)-C(32)	1.3995(18)
C(28)-C(29)	1.383(2)
C(28)-H(28)	0.93(2)
C(29)-C(30)	1.389(2)
C(29)-H(29)	0.98(2)
C(30)-C(31)	1.3881(19)
C(30)-H(30)	1.00(2)
C(31)-C(32)	1.3962(18)
C(31)-H(31)	0.982(19)
C(32)-S(3)	1.7618(12)
C(33)-C(38)	1.3943(17)
C(33)-C(34)	1.3953(16)
C(34)-C(35)	1.3934(16)
C(34)-H(34)	0.950(19)
C(35)-C(36)	1.3848(19)
C(35)-H(35)	0.979(17)
C(36)-C(37)	1.3901(18)
C(36)-H(36)	0.955(16)
C(37)-C(38)	1.3877(16)
C(37)-H(37)	0.96(2)

	SEIF5
C(38)-H(38)	0.954(17)
C(39)-H(39A)	0.956(19)
C(39)-H(39B)	0.953(19)
C(39)-H(39C)	0.97(2)
C(40)-H(40A)	0.997(17)
C(40)-H(40B)	0.92(2)
C(40)-H(40C)	0.99(2)
C(41)-C(46)	1.3924(17)
C(41)-C(42)	1.3943(17)
C(41)-S(4)	1.7725(12)
C(42)-C(43)	1.394(2)
C(42)-H(42)	0.95(2)
C(43)-C(44)	1.377(2)
C(43)-H(43)	0.97(2)
C(44)-C(45)	1.388(2)
C(44)-H(44)	0.995(19)
C(45)-C(46)	1.3833(18)
C(45)-H(45)	0.95(2)
C(46)-H(46)	0.958(18)
C(10)-C(1)-C(2)	113.04(9)
C(10)-C(1)-S(1)	109.20(8)
C(2)-C(1)-S(1)	113.60(8)
C(10)-C(1)-H(1)	107.2(10)
C(2)-C(1)-H(1)	108.4(12)
S(1)-C(1)-H(1)	104.8(11)
C(17)-C(2)-C(16)	109.06(10)
C(17)-C(2)-C(3)	109.29(10)
C(16)-C(2)-C(3)	107.82(9)
C(17)-C(2)-C(1)	108.35(9)
C(16)-C(2)-C(1)	112.34(10)
C(3)-C(2)-C(1)	109.94(9)
C(4)-C(3)-C(2)	113.47(10)
C(4)-C(3)-S(2)	109.73(8)
C(2)-C(3)-S(2)	109.55(7)
C(4)-C(3)-H(3)	110.3(9)
C(2)-C(3)-H(3)	107.6(10)
S(2)-C(3)-H(3)	106.0(10)
C(5)-C(4)-C(9)	118.72(11)
C(5)-C(4)-C(3)	120.17(11)
C(9)-C(4)-C(3)	121.10(10)
C(6)-C(5)-C(4)	121.22(13)
C(6)-C(5)-H(5)	119.9(11)
C(4)-C(5)-H(5)	118.9(11)
C(5)-C(6)-C(7)	119.55(12)
C(5)-C(6)-H(6)	119.5(12)
C(7)-C(6)-H(6)	120.9(12)
C(6)-C(7)-C(8)	120.08(12)
C(6)-C(7)-H(7)	122.2(11)
C(8)-C(7)-H(7)	117.7(11)
C(7)-C(8)-C(9)	120.19(13)
C(7)-C(8)-H(8)	119.9(11)
C(9)-C(8)-H(8)	119.9(11)
C(8)-C(9)-C(4)	120.16(11)
C(8)-C(9)-S(1)	115.99(10)
C(4)-C(9)-S(1)	123.85(9)
C(15)-C(10)-C(11)	118.80(11)
C(15)-C(10)-C(1)	122.67(10)
C(11)-C(10)-C(1)	118.44(11)
C(12)-C(11)-C(10)	120.51(12)
C(12)-C(11)-H(11)	121.1(10)
C(10)-C(11)-H(11)	118.4(10)
C(13)-C(12)-C(11)	120.14(12)
C(13)-C(12)-H(12)	120.7(12)
C(11)-C(12)-H(12)	119.2(12)
C(14)-C(13)-C(12)	119.90(12)
C(14)-C(13)-H(13)	118.6(11)
C(12)-C(13)-H(13)	121.5(11)

## Spektrenanhang

	SEIF5
C(13)-C(14)-C(15)	120.13(13)
C(13)-C(14)-H(14)	119.7(11)
C(15)-C(14)-H(14)	120.1(11)
C(14)-C(15)-C(10)	120.51(12)
C(14)-C(15)-H(15)	120.3(11)
C(10)-C(15)-H(15)	119.2(11)
C(2)-C(16)-H(16A)	112.5(10)
C(2)-C(16)-H(16B)	108.8(12)
H(16A)-C(16)-H(16B)	107.5(15)
C(2)-C(16)-H(16C)	111.6(10)
H(16A)-C(16)-H(16C)	108.7(16)
H(16B)-C(16)-H(16C)	107.5(16)
C(2)-C(17)-H(17A)	109.1(11)
C(2)-C(17)-H(17B)	112.0(11)
H(17A)-C(17)-H(17B)	108.7(14)
C(2)-C(17)-H(17C)	110.9(11)
H(17A)-C(17)-H(17C)	107.1(15)
H(17B)-C(17)-H(17C)	108.9(17)
C(19)-C(18)-C(23)	119.97(12)
C(19)-C(18)-S(2)	119.87(10)
C(23)-C(18)-S(2)	120.15(10)
C(18)-C(19)-C(20)	119.84(12)
C(18)-C(19)-H(19)	118.6(10)
C(20)-C(19)-H(19)	121.5(10)
C(21)-C(20)-C(19)	120.02(13)
C(21)-C(20)-H(20)	120.0(12)
C(19)-C(20)-H(20)	120.0(12)
C(22)-C(21)-C(20)	120.18(12)
C(22)-C(21)-H(21)	119.8(12)
C(20)-C(21)-H(21)	120.1(12)
C(21)-C(22)-C(23)	120.13(13)
C(21)-C(22)-H(22)	122.9(12)
C(23)-C(22)-H(22)	116.9(12)
C(22)-C(23)-C(18)	119.85(13)
C(22)-C(23)-H(23)	120.1(12)
C(18)-C(23)-H(23)	120.1(12)
C(33)-C(24)-C(25)	114.37(10)
C(33)-C(24)-S(3)	108.12(8)
C(25)-C(24)-S(3)	113.42(9)
C(33)-C(24)-H(24)	107.4(10)
C(25)-C(24)-H(24)	105.3(10)
S(3)-C(24)-H(24)	107.9(10)
C(40)-C(25)-C(39)	108.58(11)
C(40)-C(25)-C(26)	109.81(10)
C(39)-C(25)-C(26)	108.13(10)
C(40)-C(25)-C(24)	108.87(10)
C(39)-C(25)-C(24)	112.89(9)
C(26)-C(25)-C(24)	108.54(10)
C(27)-C(26)-C(25)	114.27(10)
C(27)-C(26)-S(4)	108.85(9)
C(25)-C(26)-S(4)	110.83(9)
C(27)-C(26)-H(26)	108.8(11)
C(25)-C(26)-H(26)	107.5(10)
S(4)-C(26)-H(26)	106.2(11)
C(28)-C(27)-C(32)	118.39(13)
C(28)-C(27)-C(26)	120.30(12)
C(32)-C(27)-C(26)	121.30(11)
C(29)-C(28)-C(27)	121.55(13)
C(29)-C(28)-H(28)	121.1(13)
C(27)-C(28)-H(28)	117.3(13)
C(28)-C(29)-C(30)	119.53(13)
C(28)-C(29)-H(29)	119.7(12)
C(30)-C(29)-H(29)	120.8(12)
C(31)-C(30)-C(29)	120.08(13)
C(31)-C(30)-H(30)	121.0(12)
C(29)-C(30)-H(30)	118.8(12)
C(30)-C(31)-C(32)	120.20(13)
C(30)-C(31)-H(31)	121.3(12)



	SEIF5
C(32)-C(31)-H(31)	118.5(12)
C(31)-C(32)-C(27)	120.21(12)
C(31)-C(32)-S(3)	115.65(10)
C(27)-C(32)-S(3)	124.13(10)
C(38)-C(33)-C(34)	118.48(11)
C(38)-C(33)-C(24)	118.40(10)
C(34)-C(33)-C(24)	123.10(11)
C(35)-C(34)-C(33)	120.42(12)
C(35)-C(34)-H(34)	119.4(10)
C(33)-C(34)-H(34)	120.1(10)
C(36)-C(35)-C(34)	120.42(11)
C(36)-C(35)-H(35)	119.8(11)
C(34)-C(35)-H(35)	119.7(11)
C(35)-C(36)-C(37)	119.67(11)
C(35)-C(36)-H(36)	120.9(11)
C(37)-C(36)-H(36)	119.5(11)
C(38)-C(37)-C(36)	119.83(12)
C(38)-C(37)-H(37)	118.7(10)
C(36)-C(37)-H(37)	121.5(10)
C(37)-C(38)-C(33)	121.18(11)
C(37)-C(38)-H(38)	119.7(11)
C(33)-C(38)-H(38)	119.0(11)
C(25)-C(39)-H(39A)	112.7(12)
C(25)-C(39)-H(39B)	111.5(13)
H(39A)-C(39)-H(39B)	107.2(15)
C(25)-C(39)-H(39C)	109.8(11)
H(39A)-C(39)-H(39C)	108.1(16)
H(39B)-C(39)-H(39C)	107.3(16)
C(25)-C(40)-H(40A)	110.4(11)
C(25)-C(40)-H(40B)	112.4(13)
H(40A)-C(40)-H(40B)	109.0(17)
C(25)-C(40)-H(40C)	109.8(11)
H(40A)-C(40)-H(40C)	108.3(15)
H(40B)-C(40)-H(40C)	106.8(16)
C(46)-C(41)-C(42)	119.56(11)
C(46)-C(41)-S(4)	120.52(9)
C(42)-C(41)-S(4)	119.88(10)
C(43)-C(42)-C(41)	119.59(13)
C(43)-C(42)-H(42)	120.0(11)
C(41)-C(42)-H(42)	120.4(11)
C(44)-C(43)-C(42)	120.54(13)
C(44)-C(43)-H(43)	120.8(13)
C(42)-C(43)-H(43)	118.7(13)
C(43)-C(44)-C(45)	119.89(12)
C(43)-C(44)-H(44)	121.0(12)
C(45)-C(44)-H(44)	119.1(12)
C(46)-C(45)-C(44)	120.16(13)
C(46)-C(45)-H(45)	116.8(11)
C(44)-C(45)-H(45)	122.9(11)
C(45)-C(46)-C(41)	120.25(12)
C(45)-C(46)-H(46)	119.9(11)
C(41)-C(46)-H(46)	119.8(11)
C(9)-S(1)-C(1)	105.54(6)
C(18)-S(2)-C(3)	100.44(5)
C(32)-S(3)-C(24)	104.83(6)
C(41)-S(4)-C(26)	100.46(6)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for AS1159-11. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

U11	U22	U33	U23	U13	U12
-----	-----	-----	-----	-----	-----

## SEIF5

C(1)	12(1)	14(1)	13(1)	1(1)	1(1)	3(1)
C(2)	11(1)	13(1)	12(1)	2(1)	2(1)	3(1)
C(3)	12(1)	15(1)	11(1)	5(1)	2(1)	3(1)
C(4)	13(1)	13(1)	12(1)	4(1)	1(1)	1(1)
C(5)	14(1)	18(1)	17(1)	7(1)	0(1)	2(1)
C(6)	19(1)	19(1)	19(1)	7(1)	-4(1)	-2(1)
C(7)	25(1)	15(1)	16(1)	3(1)	-4(1)	-2(1)
C(8)	24(1)	12(1)	16(1)	2(1)	1(1)	3(1)
C(9)	15(1)	12(1)	14(1)	3(1)	1(1)	2(1)
C(10)	11(1)	14(1)	16(1)	1(1)	2(1)	4(1)
C(11)	13(1)	20(1)	17(1)	0(1)	1(1)	6(1)
C(12)	13(1)	20(1)	27(1)	-5(1)	0(1)	6(1)
C(13)	12(1)	18(1)	36(1)	0(1)	6(1)	3(1)
C(14)	16(1)	22(1)	28(1)	6(1)	10(1)	5(1)
C(15)	14(1)	20(1)	18(1)	3(1)	5(1)	5(1)
C(16)	14(1)	15(1)	17(1)	5(1)	2(1)	4(1)
C(17)	15(1)	18(1)	15(1)	-2(1)	2(1)	5(1)
C(18)	14(1)	17(1)	12(1)	6(1)	4(1)	2(1)
C(19)	17(1)	19(1)	15(1)	4(1)	3(1)	6(1)
C(20)	21(1)	17(1)	16(1)	2(1)	1(1)	2(1)
C(21)	16(1)	23(1)	17(1)	8(1)	1(1)	1(1)
C(22)	18(1)	25(1)	23(1)	9(1)	8(1)	7(1)
C(23)	22(1)	17(1)	20(1)	5(1)	8(1)	5(1)
C(24)	13(1)	16(1)	11(1)	1(1)	1(1)	5(1)
C(25)	11(1)	18(1)	13(1)	1(1)	1(1)	4(1)
C(26)	14(1)	25(1)	11(1)	0(1)	1(1)	9(1)
C(27)	18(1)	22(1)	12(1)	2(1)	2(1)	10(1)
C(28)	21(1)	31(1)	19(1)	1(1)	1(1)	15(1)
C(29)	31(1)	31(1)	23(1)	2(1)	5(1)	21(1)
C(30)	34(1)	22(1)	21(1)	4(1)	8(1)	15(1)
C(31)	25(1)	17(1)	17(1)	3(1)	5(1)	8(1)
C(32)	18(1)	19(1)	13(1)	4(1)	4(1)	9(1)
C(33)	11(1)	15(1)	12(1)	1(1)	2(1)	3(1)
C(34)	15(1)	17(1)	13(1)	0(1)	2(1)	5(1)
C(35)	16(1)	20(1)	14(1)	3(1)	0(1)	5(1)
C(36)	15(1)	16(1)	19(1)	6(1)	3(1)	5(1)
C(37)	17(1)	15(1)	19(1)	1(1)	5(1)	5(1)
C(38)	14(1)	17(1)	12(1)	0(1)	2(1)	4(1)
C(39)	14(1)	22(1)	15(1)	4(1)	4(1)	4(1)
C(40)	14(1)	21(1)	23(1)	-3(1)	-1(1)	2(1)
C(41)	15(1)	17(1)	10(1)	0(1)	0(1)	5(1)
C(42)	26(1)	16(1)	15(1)	1(1)	3(1)	0(1)
C(43)	47(1)	19(1)	15(1)	3(1)	3(1)	16(1)
C(44)	35(1)	41(1)	14(1)	0(1)	1(1)	27(1)
C(45)	15(1)	39(1)	14(1)	0(1)	2(1)	8(1)
C(46)	17(1)	19(1)	13(1)	4(1)	1(1)	3(1)
S(1)	14(1)	17(1)	20(1)	-4(1)	1(1)	6(1)
S(2)	15(1)	22(1)	13(1)	7(1)	1(1)	-1(1)
S(3)	13(1)	15(1)	20(1)	3(1)	3(1)	4(1)
S(4)	19(1)	39(1)	11(1)	-1(1)	0(1)	16(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for AS1159-11.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	7280(20)	6268(18)	3326(8)	23(4)
H(3)	11430(20)	5677(16)	3627(7)	15(4)
H(5)	13710(20)	7099(18)	4285(8)	25(5)
H(6)	14680(30)	8668(19)	5092(8)	28(5)
H(7)	12600(20)	9583(18)	5533(8)	24(4)
H(8)	9660(30)	8873(19)	5147(8)	27(5)



		SEIF5		
H(11)	4880(20)	4734(18)	2813(8)	20(4)
H(12)	2110(30)	3034(19)	2761(8)	29(5)
H(13)	1030(30)	2180(20)	3621(8)	29(5)
H(14)	2730(20)	3026(19)	4487(8)	26(5)
H(15)	5510(20)	4659(18)	4531(8)	22(4)
H(16A)	8870(20)	4853(18)	4553(8)	20(4)
H(16B)	9860(30)	4020(20)	4223(8)	31(5)
H(16C)	7810(30)	3517(19)	4187(8)	26(5)
H(17A)	7300(20)	3353(18)	3174(8)	22(4)
H(17B)	8230(20)	4554(18)	2810(8)	25(5)
H(17C)	9360(30)	3729(19)	3116(8)	27(5)
H(19)	12060(20)	9854(17)	3587(7)	20(4)
H(20)	15010(30)	11340(20)	3695(8)	28(5)
H(21)	17340(30)	10635(19)	3376(8)	28(5)
H(22)	16690(30)	8407(19)	2921(8)	30(5)
H(23)	13870(20)	6988(19)	2800(8)	26(5)
H(24)	6880(20)	1638(16)	900(7)	14(4)
H(26)	2750(20)	1755(17)	1143(7)	18(4)
H(28)	2110(30)	3820(20)	1271(9)	31(5)
H(29)	2890(30)	6120(20)	1604(9)	35(5)
H(30)	5890(30)	7290(20)	1902(9)	34(5)
H(31)	8040(30)	6080(20)	1856(8)	29(5)
H(34)	8570(20)	1751(18)	2357(8)	20(4)
H(35)	10120(20)	317(18)	2707(8)	21(4)
H(36)	10590(20)	-1364(18)	2076(7)	19(4)
H(37)	9380(20)	-1666(19)	1118(8)	24(4)
H(38)	7720(20)	-297(17)	800(8)	18(4)
H(39A)	5240(20)	2213(19)	2230(8)	22(4)
H(39B)	5140(30)	710(20)	2240(9)	32(5)
H(39C)	3440(30)	1098(19)	2089(8)	26(5)
H(40A)	4620(20)	-848(19)	1399(8)	26(5)
H(40B)	4340(30)	-380(20)	797(9)	31(5)
H(40C)	2840(30)	-522(19)	1172(8)	26(5)
H(42)	3740(30)	4216(19)	-284(8)	28(5)
H(43)	1330(30)	4870(20)	-643(10)	43(6)
H(44)	-1580(30)	3600(20)	-493(9)	34(5)
H(45)	-1920(30)	1610(20)	-5(9)	34(5)
H(46)	470(20)	1028(19)	372(8)	26(5)

Table 6. Torsion angles [deg] for AS1159-11.

C(10)-C(1)-C(2)-C(17)	61.25(12)
S(1)-C(1)-C(2)-C(17)	-173.59(8)
C(10)-C(1)-C(2)-C(16)	-59.30(13)
S(1)-C(1)-C(2)-C(16)	65.86(11)
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.36(9)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-54.21(11)
C(17)-C(2)-C(3)-C(4)	-173.93(9)
C(16)-C(2)-C(3)-C(4)	-55.51(12)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	67.26(12)
C(17)-C(2)-C(3)-S(2)	63.06(11)
C(16)-C(2)-C(3)-S(2)	-178.52(8)
C(1)-C(2)-C(3)-S(2)	-55.75(11)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	140.36(11)
S(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-96.73(11)
C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-40.80(14)
S(2)-C(3)-C(4)-C(9)	82.11(12)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	-2.75(18)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	176.13(11)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.98(19)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	1.73(19)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-2.64(19)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	0.84(18)
C(7)-C(8)-C(9)-S(1)	-179.37(9)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	1.82(17)
C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	-177.04(11)

## Spektrenanhang

	SEIF5	
C(5)-C(4)-C(9)-S(1)		-177.96(9)
C(3)-C(4)-C(9)-S(1)		3.18(16)
C(2)-C(1)-C(10)-C(15)		81.34(14)
S(1)-C(1)-C(10)-C(15)		-46.16(14)
C(2)-C(1)-C(10)-C(11)		-95.11(12)
S(1)-C(1)-C(10)-C(11)		137.38(10)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)		-1.81(18)
C(1)-C(10)-C(11)-C(12)		174.79(11)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)		1.04(19)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)		0.3(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)		-0.8(2)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)		0.0(2)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)		1.27(18)
C(1)-C(10)-C(15)-C(14)		-175.17(12)
C(23)-C(18)-C(19)-C(20)		0.00(18)
S(2)-C(18)-C(19)-C(20)		-179.17(9)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)		-0.81(18)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)		0.59(19)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)		0.45(19)
C(21)-C(22)-C(23)-C(18)		-1.26(19)
C(19)-C(18)-C(23)-C(22)		1.03(18)
S(2)-C(18)-C(23)-C(22)		-179.80(10)
C(33)-C(24)-C(25)-C(40)		-56.87(13)
S(3)-C(24)-C(25)-C(40)		178.50(8)
C(33)-C(24)-C(25)-C(39)		63.78(14)
S(3)-C(24)-C(25)-C(39)		-60.85(12)
C(33)-C(24)-C(25)-C(26)		-176.37(10)
S(3)-C(24)-C(25)-C(26)		59.00(11)
C(40)-C(25)-C(26)-C(27)		175.08(11)
C(39)-C(25)-C(26)-C(27)		56.77(14)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)		-66.01(13)
C(40)-C(25)-C(26)-S(4)		-61.50(12)
C(39)-C(25)-C(26)-S(4)		-179.82(8)
C(24)-C(25)-C(26)-S(4)		57.41(11)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)		-143.17(12)
S(4)-C(26)-C(27)-C(28)		92.35(13)
C(25)-C(26)-C(27)-C(32)		38.06(16)
S(4)-C(26)-C(27)-C(32)		-86.42(12)
C(32)-C(27)-C(28)-C(29)		1.8(2)
C(26)-C(27)-C(28)-C(29)		-177.00(13)
C(27)-C(28)-C(29)-C(30)		-0.2(2)
C(28)-C(29)-C(30)-C(31)		-1.6(2)
C(29)-C(30)-C(31)-C(32)		1.7(2)
C(30)-C(31)-C(32)-C(27)		0.01(19)
C(30)-C(31)-C(32)-S(3)		-178.67(10)
C(28)-C(27)-C(32)-C(31)		-1.72(19)
C(26)-C(27)-C(32)-C(31)		177.08(11)
C(28)-C(27)-C(32)-S(3)		176.85(10)
C(26)-C(27)-C(32)-S(3)		-4.35(17)
C(25)-C(24)-C(33)-C(38)		95.92(13)
S(3)-C(24)-C(33)-C(38)		-136.69(10)
C(25)-C(24)-C(33)-C(34)		-82.30(14)
S(3)-C(24)-C(33)-C(34)		45.09(14)
C(38)-C(33)-C(34)-C(35)		-0.34(18)
C(24)-C(33)-C(34)-C(35)		177.87(11)
C(33)-C(34)-C(35)-C(36)		0.42(19)
C(34)-C(35)-C(36)-C(37)		-0.37(19)
C(35)-C(36)-C(37)-C(38)		0.24(19)
C(36)-C(37)-C(38)-C(33)		-0.18(19)
C(34)-C(33)-C(38)-C(37)		0.23(18)
C(24)-C(33)-C(38)-C(37)		-178.07(11)
C(46)-C(41)-C(42)-C(43)		0.80(19)
S(4)-C(41)-C(42)-C(43)		178.58(10)
C(41)-C(42)-C(43)-C(44)		-0.2(2)
C(42)-C(43)-C(44)-C(45)		-0.4(2)
C(43)-C(44)-C(45)-C(46)		0.3(2)
C(44)-C(45)-C(46)-C(41)		0.3(2)
C(42)-C(41)-C(46)-C(45)		-0.86(19)

	SEIF5	
S(4)-C(41)-C(46)-C(45)		-178.62(10)
C(8)-C(9)-S(1)-C(1)		-172.83(9)
C(4)-C(9)-S(1)-C(1)		6.95(12)
C(10)-C(1)-S(1)-C(9)		146.36(8)
C(2)-C(1)-S(1)-C(9)		19.18(10)
C(19)-C(18)-S(2)-C(3)		-98.12(10)
C(23)-C(18)-S(2)-C(3)		82.72(11)
C(4)-C(3)-S(2)-C(18)		55.16(9)
C(2)-C(3)-S(2)-C(18)		-179.64(8)
C(31)-C(32)-S(3)-C(24)		177.77(10)
C(27)-C(32)-S(3)-C(24)		-0.86(12)
C(33)-C(24)-S(3)-C(32)		-154.92(8)
C(25)-C(24)-S(3)-C(32)		-26.98(9)
C(46)-C(41)-S(4)-C(26)		-60.37(11)
C(42)-C(41)-S(4)-C(26)		121.88(11)
C(27)-C(26)-S(4)-C(41)		-75.23(9)
C(25)-C(26)-S(4)-C(41)		158.29(9)

---



## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb	Abbildung
Äq	Äquivalent(e)
AK	Arbeitskreis
ber	berechnet
bs	breites Signal
bzw	beziehungsweise
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett vom Dublett
de	Diastereomerenüberschuss
$\delta$	chemische Verschiebung [ppm]
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)pyridin
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
dsept	Dublett vom Septett
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
GC/MS	Gaschromatographie/ Massenspektrometrie
gef	gefunden

## Abkürzungsverzeichnis

HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit	Literaturwert
m	Multiplett
M	Metall
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperoxobenzoesäure
MPV	<i>Meerwein-Ponndorf-Verley</i>
MPVO	<i>Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer</i>
MPVA	$\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluorphenylelessigsäure
MOM	Methoxymethyl
m/z	Masse/ Ladungszahl
NMR	Kernmagnetische Resonanz-Spektroskopie
NOESY	zweidimensionale Kern-Overhauser-Spektroskopie
PE	Petrolether
ph	Phenyl
ppm	parts per million
<i>p</i> -TSME	<i>para</i> -Toluolsulfonsäuremethylester
<i>p</i> -TSS	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
py	Pyridin
q	Quadruplett
R	organischer Rest
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor

## Abkürzungsverzeichnis

RT	Raumtemperatur
s	Singulett
sept	Septett
t	Triplett
TA-MPV	Tandem-Aldol- <i>Meerwein-Ponndorf-Verley</i>
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Tab	Tabelle
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethan-1,2-diamin
TMS	Trimethylsilyl
Trityl	Triphenylmethan
TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
X-Ray	Röntgenstrahlung
z.B.	zum Beispiel





## Literaturverzeichnis

- [1] R. Noyori (2005), Chem. Commun., Seite 1807.
- [2] J. B. Hendrickson (1975), J. Am. Chem. Soc. (Band 97), Seite 5784.
- [3] J. B. Hendrickson (1977), J. Am. Chem. Soc. (Band 99), Seite 5439.
- [4] B. M. Trost (1991), Science (Band 254), Seite 1471.
- [5] B. M. Trost (1995), Angew. Chem. (Band 107), Seite 285.
- [6] E. J. Corey, X. M. Cheng (1989): The Logic of Chemical Synthesis, Wiley, John Wiley & Sons, New York.
- [7] M. R. Johnson, T. Nakata, Y. Kishi (1979), Tetrahedron Lett. (Band 45), Seite 4343.
- [8] C. Sun, D. Guillaume, B. Dunlap, D. H. Rich (1990), J. Med. Chem. (Band 33), Seite 1443.
- [9] J. F. Borel, C. Feurer, H. U. Gubler, H. Stahelin (1976), Agents and Actions (Band 6), Nr. 4, Seite 468.
- [10] A. Ruegger, M. Kuhn, H. Lichti, H. R. Loosli, R. Huguenin, C. Quiquerez, A. V. Wartburg (1976), Helvetica Chimica Acta (Band 59), Nr. 4, Seite 1075.
- [11] J. F. Borel, C. Feurer, C. Magnee, H. Strahelin (1977), Immunology (Band 32), Nr. 6, Seite 1017.
- [12] M. Dreyfuss, E. Harri, H. Hofmann, H. Kobel, W. Pache, H. Tscherter (1976), Eur. Jour. Appl. Microbiology (Band 3), Nr. 2, Seite 125.
- [13] A. Bell, B. Wernli, R. M. Franklin (1994), Biochem. Pharmacology (Band 48), Nr. 3, Seite 495.
- [14] A. Bell, H. C. Roberts, L. H. Chappell (1996), General Pharmacology (Band 27), Nr. 6, Seite 963.
- [15] A. Billich, F. Hammerschmid, P. Peichl, R. Wenger, G. Zenke, V. Quesniaux, B. Rosenwirth (1995), Jour. of Virology (Band 69), Nr. 4, Seite 2451.
- [16] R. M. Wenger (1984), Helvetica Chimica Acta (Band 67), Nr. 2, Seite 502.

## Literaturverzeichnis

- [17] M. Yus, D. J. Ramon (2005), *Angew. Chem.* (Band 117), Seite 1628.
- [18] A. Strecker (1850), *Justus Liebigs Ann. Chem.* (Band 75), Seite 27.
- [19] S. Bertelsen, R. L. Johansen, K. A. Jorgensen (2008), *Chem. Comm.*, Seite 3016.
- [20] N. Krause (1996): *Metallorganische Chemie*, Spektrum Akad. Verl., Heidelberg; Berlin; Oxford.
- [21] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler (1957), *J. Am. Chem. Soc.* (Band 79), Seite 1920.
- [22] C. H. Heathcock (1984): *Asymmetric Synthesis* (Band 3), Morrison, J. D., Academic Press, Orlando.
- [23] H. Meerwein, R. Schmidt (1925), *Liebings Ann. Chem.* (Band 444), Seite 221.
- [24] A. Verley (1925), *Bull. Soc. Chim. Fr.* (Band 37), Seite 537.
- [25] W. Ponndorf (1926), *Angew. Chem.* (Band 39), Seite 138.
- [26] H. Lund (1937), *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* (Band 70), Seite 1520.
- [27] R. V. Oppenauer (1937), *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* (Band 56), Seite 137.
- [28] C.F. de Graauw, J.A. Peters, H. van Bekkum, J. Huskens (1994), *Synthesis*, Seite 1007.
- [29] E. C. Ashby (1988), *Acc. Chem. Res.* (Band 21), Seite 414.
- [30] R. Kow, R. Nygren, M. W. Rathke (1977), *J. Org. Chem.* (Band 42), Seite 826.
- [31] R. B. Woodward, N. L. Wendler, F. J. Brutschy (1945), *J. Am. Chem. Soc.* (Band 67), Seite 1425.
- [32] H. B. Kagan, J. L. Namy (1986), *Tetrahedron* (Band 42), Seite 6573.
- [33] G. A. Molander (1992), *Chem. Rev.* (Band 92), Seite 29.
- [34] J. L. Namy, J. Souppe, J. Collin, H. B. Kagan (1984), *J. Org. Chem.* (Band 49), Seite 2045.
- [35] J. Collin, J. L. Namy, H. B. Kagan (1986), *Nouv. J. Chim.* (Band 10), Seite 229.

- [36] T. Okano, M. Matsuoka, H. Konishi, J. Kiji (1987), Chem. Lett. (Band 16), Seite 181.
- [37] L. Horner, U. B. Kaps (1980), Liebigs Ann. Chem. (Band 2), Seite 192.
- [38] G. H. Posner, A. W. Runquist, M. J. Chapdelaine (1977), J. Org. Chem. (Band 42), Seite 1202.
- [39] M. Gargano, V. D. Orazio, N. Ravasio, M. Rossi (1990), J. Mol. Catal. (Band 58), Seite L 5.
- [40] H. Kuno, M. Shibasaki, K. Takahashi, H. Matsushita (1991), Bull. Chem. Soc. Jpn. (Band 64), Seite 312.
- [41] J. Kaspar, A. Trovarelli, M. Lenarda, M. Graziani (1989), Tetrahedron Lett. (Band 30), Seite 2705.
- [42] J. Shabtai, R. Lazar, E. J. Biron (1984), J. Mol. Catal. (Band 27), Seite 35.
- [43] L. M. Jackman, A. K. Macbeth (1952), J. Chem. Soc., Seite 3252.
- [44] W. von E. Doering, G. Cortes, L. H. Knox (1947), J. Am. Chem. Soc. (Band 69), Seite 1700.
- [45] W. von E. Doering, R. W. Young (1950), J. Am. Chem. Soc. (Band 72), Seite 631.
- [46] D. J. Cram, F. A. A. Elhafez (1952), J. Am. Chem. Soc. (Band 74), Seite 5828.
- [47] D. A. Evans, S. G. Nelson, M. R. Gagné, A. R. Muci (1993), J. Am. Chem. Soc. (Band 115), Seite 9800.
- [48] H. Shiraki, K. Nishide, M. Node (2000), Tetrahedron Lett. (Band 41), Seite 3437.
- [49] V. Tishchenko (1906), J. Russ. Phys. Chem. Soc. (Band 38), Seite 355.
- [50] V. Tishchenko (1906), Chem. Zentralbl. (Band 77), Seite 1309.
- [51] M. Honda, R. Iwamoto, Y. Nogami, M. Segi (2005), Chem. Lett. (Band 4), Seite 466.
- [52] O. Loog, U. Mäeorg (1999), Tetrahedron: Asymmetry (Band 10), Seite 2411.
- [53] K. Rohr, R. Herre, R. Mahrwald (2005), Org. Lett. (Band 7), Seite 4499.

## Literaturverzeichnis

- [54] K. Rohr, R. Herre, R. Mahrwald (2009), J. Org. Chem (Band 74), Nr. 7, Seite 2750.
- [55] N. Aremo, T. Hase (2001), Tetrahedron Letters (Band 42), Seite 3637.
- [56] M. Markert, R. Mahrwald (2004), Synthesis, Seite 1429.
- [57] A. Arnold, M. Markert, R. Mahrwald (2006), Synthesis, Seite 1099.
- [58] H. Krüger, I. Buchem, M. Markert, R. Mahrwald (2004), Tetrahedron Lett. (Band 60), Seite 993.
- [59] O. Riant, J. Hannedouche (2007), Org. & Biomol. Chem. (Band 5), Nr. 6, Seite 873.
- [60] K. Fuji (1993), Chem. Rev. (Band 93), Nr. 6, Seite 2037.
- [61] I. Denissova, L. Barriault (2003), Tetrahedron (Band 59), Nr. 51, Seite 10105.
- [62] D. J. Ramon, M. Yus (2004), Curr. Org. Chem. (Band 8), Nr. 2, Seite 149.
- [63] T. Kamitanaka, Y. Ono, H. Morishima, T. Hikida, T. Matsuda, T. Harada (2009), Supercrit. Fluids (Band 49), Seite 221.
- [64] J. Augé, R. Gil (2002), Tetrahedron Lett. (Band 43), Seite 7919.
- [65] K. Rohr, R. Mahrwald (2008), Adv. Synth. Catal. (Band 350), Seite 2877.
- [66] N. Azizi, R. Yousefi, M. R. Saidi (2006), J. of Organomet. Chem. (Band 691), Seite 817.
- [67] M. R. Cramarossa, L. Forti, U. M. Pagnoni, M. Vidali (2001), Synthesis (Band 1), Seite 52-54.
- [68] W. B. Smith, C. Amezcua (1998), Magn. Reson. Chem. (Band 36), Seite S3-S10.
- [69] E. Beckmann (1909), Chem. Ber. (Band 42), Seite 846.
- [70] M. Markert, M. Mulzer, B. Schetter, R. Mahrwald (2007), J. Am. Chem. Soc. (Band 129), Seite 7258.
- [71] M. Markert, I. Buchem, H. Krüger, R. Mahrwald (2004), Tetrahedron (Band 60), Seite 993.
- [72] M. Markert, I. Buchem, H. Krüger, R. Mahrwald (2004), Tetrahedron: Asymm. (Band 15), Seite 803.

- [73] A. Seifert, U. Scheffler, M. Markert, R. Mahrwald (2010), Org. Lett. (Band 12), Nr. 8, Seite 1660.
- [74] A. Seifert (2007): Enantioselektive Tandem-Aldol-*Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reaktion, Diplomarbeit, Institut für Chemie, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin.
- [75] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh (2002): Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Thieme Georg Verlag, Stuttgart.
- [76] J. A. Dale, H. S. Mosher (1968), J. Am. Chem. Soc. (Band 90), Seite 3732.
- [77] J. A. Dale, H. S. Mosher (1973), J. Am. Chem. Soc. (Band 95), Seite 512.
- [78] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher (1969), J. Org. Chem. (Band 34), Seite 2453.
- [79] G. R. Sullivan, J. A. Dale, H. S. Mosher (1973), J. Am. Chem. Soc. (Band 38), Seite 2143.
- [80] J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera (2004), Chem. Rev. (Band 104), Seite 17.
- [81] S. W. Schneller (1975): Thiochromanones and Related Compounds Advances in Heterocyclic Chemistry (Band 18), Seite 59-97.
- [82] J.R. Boissier, C. Dumont, J.Lesbros, C. Malen (1965), Therapie (Band 20), Seite 1305.
- [83] J. R. Boissier, C. Malen (1964), Anal. Chem (Band 36), Nr. 6, Seite 1100.
- [84] J. R. Boissier, C. Malen (1965), J. Chem. Soc., Seite 4315.
- [85] J. R. Boissier, C. Dumont, J. Lesbros, D. Moisy (1967), Therapy (Band 22), Seite 137.
- [86] J. R. Boissier, C. Dumont, A. Geradin (1970), Ann. Pharm. Fr. (Band 28), Seite 497.
- [87] J. R. Boissier, C. Dumont, A. Geradin (1971), Chem. Abstr. (Band 74), Seite 86038.
- [88] J. R. Boissier, R. Ratouis (1971), Chem. Abstr. (Band 78), Seite 124449.
- [89] J. R. Boissier, R. Ratouis (1971), Ger. Offen., Seite 15.

## Literaturverzeichnis

- [90] D. T. W. Chu, D. R. James, B. Wang (2006), PCT Int. Appl. (Band 145:2000078751, WO2006093548).
- [91] S.O. Thorberg (2004), PCT Int. Appl. (Band 142:32982, WO2004110430).
- [92] S.O. Thorberg (2004), PCT Int. Appl. (Band 142:32981, WO2004110429).
- [93] E. J. Warawa, C. D. McLaren, R. E. Simon-Bierenbaum (2000), PCT Int. Appl. (Band WO200078751).
- [94] M. L. Bolognesi, M. Bartolini, A. Cavalli, V. Andrisano, M. Rosini, A. Minarini, C. Melchiorre (2004), J. Med. Chem. (Band 47), Seite 5947.
- [95] A. Okamachi, T. Hatanaka, K. Sugano, Y. Hayashi (1999 ), PCT Int. Appl. (Band WO9964408).
- [96] K. Yoshitake, K. Myung-Hwa, N. Masahiro, O.Yoshihito, T.Toshiaki, T.Kenji, O. Iwao, K. Shin-ichi, N. Yoshiaki, K. Setsu, M. Kazumi, J. Jae-Chon, K. Hee-An, L. Hyun-Suk, K. Hak-Yeop (2006), Biorg. Med. Chem. Lett. (Band 16), Seite 4090-4064.
- [97] P. Xia, Z. J. Yin, Y. Chen, Q. Zhang, B. Zhang, Y. Xia, Z. Y. Yang, N. Kilgore, C. Wild, S. L. Morris-Natschke, K. H. Lee (2004), Biorg. Med. Chem. Lett. (Band 14), Seite 3341-3343.
- [98] R. A. Vere (1971), AGARD Conference Proceedings (Band 75), Seite 142483.
- [99] H. S.Bloch, H. E. Mammen (1958), Chem. Abstr. (Band 48), Seite 3724.
- [100] F. Arndt, W. Flemming, E. Scholz, V. Lowensohn (1923), Ber. (Band 58B), Seite 1269.
- [101] A. M. Rozen, Yu. I. Murinov, Yu. E. Nikitin (1970), Radiokhimiya (Band 12), Nr. 2, Seite 355.
- [102] K. M. Waugh, K. D. Berlin, W. T. Ford, E. M. Holt, J. P. Carrol, P. R. Schomber, M. D. Thompson, L. J. Schiff (1985), J. Med. Chem. (Band 28).
- [103] Y. Ishino, M. Nakamura, I. Nishiguchi, T. Hirashima (1991), Synlett, Seite 633.
- [104] B. Gopalan, K. Rajagopalan, S. Swaminathan, K. K. Balasubramanian (1976), Synthesis, Seite 409.

- [105] E. Okada, R. Masada, M. Hojo, N. Imazaki, K. Takahashi (1992), *Synthesis*, Seite 536.
- [106] H. Nakatani, T. Su So, H. Ishibashi, M. Ikeda (1990), *Chem. Pharm. Bull.* (Band 38), Seite 1233.
- [107] H. Ishibashi, T. Su So, H. Nakatani, K. Minami, M. Ikeda (1988), *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, Seite 827.
- [108] J. Cossy, F. Henin, C. Leblanc (1987), *Tetrahedron Lett.* (Band 28), Nr. 13, Seite 1417.
- [109] L. W. Spruce, J. B. Gale, K. D. Berlin, A. K. Verma, T. R. Breitman, X. Ji, D. v. d. Helm (1991), *J. Med. Chem.* (Band 34), Seite 430.
- [110] P. Kumar, A. T. Rao, B. Pandey (1994), *Synth. Commun.* (Band 24), Seite 3297.
- [111] V. L. Pruitt, K. D. Berlin, K. S. Hirsch (1990), *Org. Prep. Proced. Int.* (Band 22), Seite 235.
- [112] P. Spagnolo, P. Zanirato (1985), *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, Seite 1441.
- [113] P. Spagnolo, P. Zanirato (1988), *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, Seite 3375.
- [114] H. Kwart, C.M. Hackett (1962), *J. Am. Chem. Soc.* (Band 84), Seite 1754.
- [115] C. Y. Meyers, C. Rinaldi, L. Bonoli (1963), *J. Org. Chem.* (Band 28), Seite 2440.
- [116] P. Liu, E. D. Binnun, J. V. Schaus, N. M. Valentino, J. S. Panek (2002), *J. Org. Chem* (Band 67), Nr. 5, Seite 1705.
- [117] T. Oida, S. Tanimoto, H. Ikehira, M. Okano (1983), *Bull. Chem. Soc. Jpn.* (Band 56), Nr. 3, Seite 959.
- [118] A. Seifert, R. Mahrwald (2009), *Tetrahedron Lett.* (Band 50), Seite 6466.
- [119] S. Koeller, J.-P. Lellouche (1999), *Tetrahedron Lett.* (Band 40), Nr. 38, Seite 7043.
- [120] G. B. Schmidlin (1912), *Chem. Ber.* (Band 45), Seite 3189.
- [121] P. Procopiou, S. P. D. Baugh, S. Flack, G. Inglis (1996), *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (Band 23), Seite 2625.

## Literaturverzeichnis

- [122] P. J. Kocienski (2009): Protecting Groups (Band Auflage 3), Thieme, Stuttgart.
- [123] A.T. Khan, L. H. Choudhury, S. Ghosh (2004), Tetrahedron Lett. (Band 45), Nr. 42, Seite 7891.
- [124] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke (2001): Organikum (Band 21. Auflage), Wiley VCH, Weinheim.
- [125] J. Carrera, M. C. Brovetto, J. C. Ramos, G. A. Seoane (2009), Tetrahedron Lett. (Band 50), Nr. 38, Seite 5399.